

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sereflo Ciphaler 50 microgram / 500 microgram per dosis, voorverdeeld inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke inhalatie biedt een geleverde dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) 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.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke geleverde dosis bevat maximaal 11,3 miligram lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Rood-witte kunststof wegwerp-inhalator met daarin een doordrukstrip met 60 regelmatig geplaatste blisterverpakkingen. De blisterverpakking bevat een wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Sereflo Ciphaler is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende bèta-2-agonist en inhalatiecorticosteroïde) geschikt wordt bevonden:

- patiënten bij wie de aandoening onvoldoende onder controle is met een inhalatiecorticosteroïde en een kortwerkende bèta-2-agonist, die “indien nodig” wordt gebruikt of
- patiënten bij wie de aandoening al onder controle is met de inhalatie van een corticosteroïde en langwerkende bèta-2-agonist

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Sereflo Ciphaler is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een FEV₁ < 60 % van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen, ondanks regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Sereflo Ciphaler dagelijks moet worden gebruikt voor een optimaal effect, ook in klachtenvrije perioden.

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden door een arts, zodat de dosering van Sereflo Ciphaler optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt.

Patiënten dienen de sterkte van Sereflo Ciphaler te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun aandoening. Indien een patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de juiste doseringen van de bèta-2-agonist en/of het corticosteroïde te worden voorgeschreven.

Wanneer het passend is om een andere sterkte voor te schrijven dan voor Sereflo Ciphaler beschikbaar is, is een overstap nodig naar een andere combinatie in vaste dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat waarin de dosis van het inhalatiecorticosteroïde anders is.

Aanbevolen doseringen

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

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

Een korte proefperiode met Sereflo Ciphaler kan overwogen worden als initiële onderhoudsbehandeling bij volwassenen en adolescenten met matig persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van “noodmedicatie” en matige tot ernstige belemmering van de luchtstroom), voor wie een snelle controle van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat, een sterkte die beschikbaar is voor andere producten met een soortgelijke combinatie in vaste dosis van deze twee werkzame stoffen. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiecorticosteroïde. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt opgebouwd.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met de inhalatie van alleen fluticasonpropionaat bij gebruik als initiële onderhoudsbehandeling wanneer een of twee criteria voor ernst van de astma afwezig zijn. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Sereflo Ciphaler is niet bedoeld als initiële onderhoudsbehandeling bij milde astma. Sereflo Ciphaler 50 microgram/100 microgram sterkte is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstige astma; het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstige astma eerst de geschikte dosering inhalatiecorticosteroïde vast te stellen voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Sereflo Ciphaler wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

COPD

Volwassenen

- Tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met nierinsufficiëntie aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sereflo Ciphaler bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Voor inhalatiegebruik.

Gebruik van de inhalator

1. De patiënt dient de inhalator met de ene hand vast te houden en de duim van de andere hand op de duimgreep te plaatsen. De patiënt dient vervolgens de duimgreep zo ver mogelijk van zich af te duwen totdat de patiënt een klik hoort. Zo verschijnt een kleine opening in het mondstuk.
2. De patiënt dient de inhalator met het mondstuk naar zich toe gericht te houden. De patiënt dient de hendel zo ver mogelijk van zich af te schuiven totdat de patiënt een klik hoort. Hierdoor komt er een dosis van het medicijn in het mondstuk terecht.
3. Elke keer dat de hendel naar achteren wordt geschoven, wordt er een blisterverpakking in de inhalator geopend en is het poeder klaar om door de patiënt ingeademd te worden. De patiënt dient niet met de hendel te spelen, omdat er dan een blisterverpakking wordt geopend en er een dosis van het medicijn verspild wordt.
4. Voordat de patiënt de dosis uit de inhalator inademt, dient de patiënt de inhalator van zijn/haar mond verwijderd te houden en zo ver mogelijk uit te ademen als mogelijk. De patiënt dient niet uit te ademen in het mondstuk.
5. De patiënt dient het mondstuk vervolgens tegen de lippen te plaatsen. De patiënt dient rustig en diep in te ademen door de inhalator. De patiënt dient niet in te ademen door de neus.
6. De patiënt dient de inhalator van zijn/haar mond af te houden en de adem ongeveer 10 seconden in te houden of zolang dit geen moeite kost.
7. De patiënt dient langzaam uit te ademen.
8. De patiënt dient na het inademen van het geneesmiddel de mond met water te spoelen en het water uit te spugen. Dit kan helpen voorkomen dat de patiënt struw krijgt en hees wordt.
9. Om de inhalator te sluiten dient de patiënt de duimgreep weer zo ver mogelijk naar zich toe te schuiven. Hij/zij dient erop te letten dat de inhalator een klik laat horen. De hendel is dan weer teruggezet in de beginstand.
10. De inhalator is nu klaar voor het volgende gebruik.

Bovenaan de inhalator zit een teller die laat zien hoeveel doses er nog over zijn. De teller telt terug naar 0. De nummers 5 tot 0 verschijnen in rood om de patiënt te waarschuwen dat er nog maar een paar doses over zijn. Zodra de teller op 0 staat, is de inhalator leeg.

Het schoonmaken van de inhalator

Het mondstuk van de Sereflo Ciphaler dient te worden schoongeveegd met een droge tissue.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Sereflo Ciphaler mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. Het moet patiënten worden aangeraden hun inhalator altijd binnen handbereik te hebben voor gebruik bij een acute astma-aanval.

Patiënten mogen niet met Sereflo Ciphaler starten tijdens een exacerbatie of bij een significante verslechtering of acute achteruitgang van hun astma.

Ernstige astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling met Sereflo Ciphaler. Aan patiënten moet worden gevraagd door te gaan met de behandeling, maar wel een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle gebracht worden of verergeren na het begin van de behandeling met Sereflo Ciphaler.

Toenemende behoefte aan het gebruik van noodmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders), of minder reactie op de noodmedicatie duidt op een verslechtering van de controle. De patiënt dient in dat geval opnieuw beoordeeld te worden door een arts.

Bij een plotselinge of toenemende verslechtering van de astma die onder controle was, kan een levensbedreigende situatie ontstaan en de patiënt dient onmiddellijk een arts te raadplegen. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroiden in overweging worden genomen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden om de dosis Sereflo Ciphaler geleidelijk af te bouwen. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt afgebouwd. De laagste effectieve dosis Sereflo Ciphaler moet gebruikt worden (zie rubriek 4.2).

Omdat patiënten met COPD die een exacerbatie hebben gewoonlijk behandeld worden met systemische corticosteroiden, moeten patiënten geïnstrueerd worden om medisch advies in te winnen als symptomen verergeren met Sereflo Ciphaler.

De behandeling met Sereflo Ciphaler mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbaties. De dosering moet omlaag getitreerd worden onder toezicht van een arts. Voor patiënten met COPD kan het staken van de behandeling eveneens gepaard gaan met een symptomatische destabilisatie. Dit moet onder toezicht van een arts gebeuren.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroiden is voorzichtigheid geboden bij behandeling met Sereflo Ciphaler van patiënten met actieve of latente longtuberculose en schimmel-, virus- of andere infecties van de luchtwegen. Indien geïndiceerd moet meteen een geschikte behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

In zeldzame gevallen kan Sereflo Ciphaler bij hoge therapeutische doses hartritmestoornissen veroorzaken, bijv. supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een tijdelijke milde daling van de serumspiegels van kalium. Sereflo Ciphaler moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyreotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten met een predispositie voor lage serumspiegels van kalium.

Hyperglykemie

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verhoogde bloedglucosewaarden (zie rubriek 4.8) en hiermee moet rekening worden gehouden wanneer het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Paradoxaal bronchospasme

Net als bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, gepaard gaande met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van Sereflo Ciphaler dient onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden gestart.

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met een bèta-2-agonist, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn zijn gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling.

Systemische effecten van corticosteroiden

Systemische effecten kunnen bij ieder inhalatiecorticosteroïde voorkomen, met name wanneer gedurende lange tijd hoge doseringen gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend kleiner dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en, in meer zeldzame gevallen, een aantal psychologische of gedragsstoornissen zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie subrubriek 'Pediatrie patiënten' hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen en adolescenten). **Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en dat de dosering van het inhalatiecorticosteroïde wordt verlaagd tot de laagste dosering waarbij effectieve controle van de astma gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosering van inhalatiecorticosteroiden kan leiden tot bijniersuppressie en een acute bijniercrisis. Ook zijn zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven bij doses fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1000 microgram. Situaties die een acute bijniercrisis zouden kunnen veroorzaken zijn o.a. trauma, operatie, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen o.a. zijn: anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of een electieve ingreep dient te worden overwogen of toediening van een aanvullend systemisch werkend corticosteroïde nodig is.

De voordelen van een behandeling met geïnhaald fluticasonpropionaat zouden de noodzaak van orale steroïden moeten minimaliseren, maar voor patiënten die overstappen van orale steroïden kan er nog aanzienlijke tijd een risico op verminderde bijnierreserve blijven bestaan. Daarom vereist de behandeling van deze patiënten extra zorg en moet de werking van de bijnierschors regelmatig gecontroleerd worden. Voor patiënten die in het verleden een hoge dosis noodmedicatie van corticosteroiden nodig hadden kan er ook een risico bestaan. Er dient altijd rekening gehouden te worden met de kans op resterende bijnierklachten bij noodgevallen en electieve situaties die stress kunnen veroorzaken en er dient een passende behandeling met corticosteroiden overwogen te worden. Afhankelijk van de mate van de bijnierklachten kan het nodig zijn om voorafgaand aan electieve ingrepen een specialist te raadplegen.

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

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen inhalatiecorticosteroïdeproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

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

Interacties met krachtige CYP3A4-remmers

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

Visuele stoornis

Bij gebruik van systemische en topische corticosteroiden kan visuele stoornis worden gemeld. Als een patiënt zich presenteert met symptomen zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, dient te worden overwogen de patiënt te verwijzen naar een oftalmoloog ter beoordeling van mogelijke oorzaken. Deze kunnen bestaan uit cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR of CSC), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Pediatrische patiënten

Met name kinderen en adolescenten < 16 jaar die hoge doses fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans ≥ 1000 microgram/dag) kunnen risico lopen. Systemische effecten kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, acute bijnierscrisis en groeivertraging bij kinderen en adolescenten, en, minder vaak, een verscheidenheid aan psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er dient overwogen te worden het kind of de adolescent naar een pediatriesch longspecialist te verwijzen.

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig behandeld worden met een inhalatiecorticosteroïde. **De dosering van het inhalatiecorticosteroïde moet verlaagd worden naar de laagst mogelijke dosering waarmee effectieve controle van de astma gewaarborgd blijft.**

Lactose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel

niet te gebruiken. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, 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 bètablokkers 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 bèta-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 CYP3A4 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 CYP3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat enkele honderden malen, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolconcentraties in serum. Er is geen informatie over deze interactie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar naar verwachting geeft dit een opvallende toename in fluticasonpropionaatgehalten in plasma. Er zijn gevallen van Cushing-syndroom en bijniersuppressie gemeld. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen groter zijn dan het verhoogde risico van systemische bijwerkingen van glucocorticoiden.

In een klein onderzoek met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een enkele 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 middelen die cobicistat bevatten, en matige CYP3A-remmers, zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische blootstelling van fluticasonpropionaat en het risico op systemische bijwerkingen. Combinaties dienen te worden vermeden, tenzij de voordelen groter zijn dan het verhoogde risico van systemische bijwerkingen van corticosteroiden. In dat geval moeten de patiënten gecontroleerd worden op bijwerkingen van corticosteroiden.

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 leidde tot een significante stijging van de blootstelling aan salmeterol in plasma (1,4-voudige C_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een toename van de incidentie van andere systemische effecten van behandeling met salmeterol (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een behandeling met alleen salmeterol of alleen ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Er werden geen klinisch significante effecten 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 van interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijv. 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 leidde tot 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

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) wijst erop dat er geen malformaties of foeto-/neonatale toxiciteit is in relatie tot salmeterol en fluticasonpropionaat. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van bèta₂-adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Sereflo Ciphaler 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. Daarom moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Sereflo Ciphaler moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Sereflo Ciphaler salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen het type en de ernst van bijwerkingen waarmee elk van de stoffen gepaard gaat, 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 genoemd, ingedeeld per 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	Candidiasis van mond en keel Pneumonie (bij COPD-patiënten) Bronchitis Candidiasis van de slokdarm	Vaak Vaak ^{1,3,5} Vaak ^{1,3} 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, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid	Zelden ⁴
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hyperglykemie	Vaak ³ Soms ⁴
Psychische stoornissen	Angst Slaapstoornissen Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen) Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Soms Soms Zelden Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Zeer vaak ¹ Soms
Oogaandoeningen	Staar Glaucoom Wazig zien	Soms Zelden ⁴ Niet bekend ⁴
Hartaandoeningen	Palpitaties Tachycardie Hartritimestoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen). Atriumfibrilleren Angina pectoris	Soms Soms Zelden Soms Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis Keelirritatie Heesheid/dysfonie Sinusitis Paradoxaal bronchospasme	Zeer vaak ^{2,3} Vaak Vaak Vaak ^{1,3} Zelden ⁴
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzingen	Vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen Traumafracturen Artralgie Myalgie	Vaak Vaak ^{1,3} Vaak Vaak

1. Vaak gemeld bij placebo

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met een bèta-2-agonist, zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn zijn gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling.

Net als bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, gepaard gaande met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. De behandeling met Sereflo Ciphaler moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden onderzocht, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Vanwege de fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van mond en keel 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 met water te spoelen en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Sereflo Ciphaler wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

Tot mogelijke systemische effecten behoren Cushing-syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek naar overdosering met Sereflo Ciphaler, maar hieronder worden gegevens over overdosering met elk van de 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 Sereflo Ciphaler moet worden gestaakt vanwege een overdosering van de bèta-agonist-component van het geneesmiddel, moet worden overwogen een passende vervangende steroïdenbehandeling te starten. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom dient de serumkaliumspiegel gemonitord te worden. Kaliumsubstitutie dient te worden overwogen.

Acuut

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 van geïnhaled fluticasonpropionaat

De bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemische corticosteroïde kan noodzakelijk zijn. Na stabilisatie moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïde in de aanbevolen dosering. Raadpleeg rubriek 4.4: risico van bijniersuppressie.

Behandeling

In gevallen van zowel acute als chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet therapie met Sereflo Ciphaler 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 corticosteroïden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen.

ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Sereflo Ciphaler bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die verschillende werkingsmechanismen hebben. De respectievelijke werkingsmechanismen van de twee geneesmiddelen worden hieronder beschreven.

Salmeterol

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) bèta-2-adrenoceptoragonist 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-agonisten.

Fluticasonpropionaat

Fluticasonpropionaat gegeven als inhalatie in de aanbevolen dosis 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 corticosteroïden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken met salmeterol en fluticasonpropionaat inhalatiepoeder bij astma

Een twaalf maanden durend onderzoek (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) bij 3416 volwassen en adolescentie patiënten met persisterende astma vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van inhalatiepoeder met zowel salmeterol als fluticasonpropionaat *versus* monotherapie met een inhalatiecorticosteroïd (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 inhalatiepoeder met zowel salmeterol als 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 inhalatiepoeder met zowel salmeterol als 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 inhalatiepoeder met zowel salmeterol als fluticasonpropionaat vergeleken met 23 dagen na behandeling met ICS.

Uit de algemene onderzoeksresultaten bleek het volgende:

Percentage patiënten die voor astma *goede controle (WC, Well Controlled) en **totale controle (TC, Totally Controlled) bereikten over een periode van 12 maanden				
Behandeling vóór het onderzoek	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA (kortwerkende bèta-agonist))	78%	50%	70%	40%
Lage dosis ICS (≤ 500 microgram beclometasondipropionaat (BDP) of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Middelhoge dosis ICS (> 500 tot 1000 microgram beclometasondipropionaat (BDP) of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gebundelde resultaten van de 3 behandelingsniveaus	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 inhalatiepoeder van salmeterol en fluticasonpropionaat tweemaal daags kan worden overwogen als initiële onderhoudstherapie bij patiënten met matige, persisterende astma voor wie het essentieel wordt geacht dat hun astma snel onder controle is (zie rubriek 4.2).

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met parallele groepen bij 318 patiënten met persisterende astma in de leeftijd van ≥ 18 jaar evalueerde de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosis) van inhalatiepoeder van salmeterol en fluticasonpropionaat gedurende twee weken. Uit het onderzoek bleek dat een verdubbeling van de inhalaties van elke sterkte inhalatiepoeder van salmeterol en fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen leidde tot een kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de bèta-agonist (tremor bij 1 patiënt [1%] vs. 0, hartkloppingen bij 6 [3%] vs. 1 [$< 1\%$], spierkrampen bij 6 [3%] vs. 1 [$< 1\%$]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijv. candidiasis van de mond bij 6 [6%] vs. 16 [8%], heesheid bij 2 [2%] vs. 4 [2%]) vergeleken met één inhalatie tweemaal daags. Er

dient rekening te worden gehouden met de kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de bèta-agonist indien de arts een verdubbeling van de dosis van salmeterol en fluticasonpropionaat overweegt bij volwassen patiënten die kortstondig (maximaal 14 dagen) een aanvullende behandeling met inhalatiecorticosteroiden nodig hebben.

Klinische onderzoeken met salmeterol/fluticasonpropionaat bij COPD

TORCH was een 3 jaar durend onderzoek om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van behandeling met tweemaal daags salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol inhalatiepoeder 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) inhalatiepoeder of placebo vast te stellen. COPD-patiënten die bij de start van de deelname een FEV₁-waarde < 60 % van de voorspelde normale longfunctie (prebronchodilatoir) hadden, werden gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Gedurende het onderzoek werd patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroiden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht het stoppen van de onderzoeksmedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na 3 jaar voor salmeterol/fluticasonpropionaat vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/fluti- casonpropionaat 50/500 N = 1.533
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal doden (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazardratio vs. placebo (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,897 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Hazardratio salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/500 vs. 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 interimanalyses van de primaire-werkzaamheidsvergelijking uit een log-rank-analyse gestratificeerd voor rokersstatus

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij proefpersonen die werden behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder, deze bereikte echter niet het statistische significantieniveau $p \leq 0,05$.

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

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar bij behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de salmeterol/fluticasonpropionaat-inhalatiepoeder-groep was 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dit vertaalt zich naar een reductie van 25 % in het percentage matige tot ernstige exacerbaties (95 % BI: 19 % tot 31 %; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo, 12 % reductie in vergelijking met salmeterol (95 % BI: 5 % tot 19 %, $p = 0,002$) en 9 % reductie in vergelijking met FP (95 % BI: 1 % tot 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol en FP reduceerden significant de exacerbatiepercentages in vergelijking

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

De geschatte 3-jaarse waarschijnlijkheid 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/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder (hazardratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder *versus* placebo: 1,64; 95 % BI: 1,33 tot 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerde overlijdensgevallen; het aantal doden tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder. Er was geen significant verschil in de waarschijnlijkheid van botbreuken (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP, en 6,3 % salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder); hazardratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder *versus* placebo: 1,22; 95 % BI: 0,87 tot 1,72, $p = 0,248$.

Placebogecontroleerde klinische onderzoeken die 6 en 12 maanden duurden, toonden aan dat regelmatig gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/500 microgram de longfunctie verbetert, de kortademigheid reduceert en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert.

De onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde replicatieonderzoeken met parallelle groepen waarin het effect van salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 microgram bd (een dosering die in de Europese Unie niet is geregistreerd voor de behandeling van COPD) werd vergeleken met salmeterol 50 microgram bd op het jaarlijkse percentage matige/ernstige exacerbaties bij proefpersonen met COPD met een FEV₁ lager dan 50 % voorspeld en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties waren gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden en/of antibiotica of ziekenhuisopname noodzakelijk was.

De onderzoeken hadden een vier weken durende inlooperperiode; in deze periode kregen alle proefpersonen open-label salmeterol/FP 50/250 om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en om de ziekte te stabiliseren, voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde onderzoeksmedicatie die gedurende 52 weken werd gebruikt. De proefpersonen werden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar salmeterol/FP 50/250 (totale ITT $n = 776$) of salmeterol (totale ITT $n = 778$). Voor de inloop stakten de proefpersonen het gebruik van eerder gebruikte COPD-medicatie behalve de kortwerkende bronchusverwijders. Het gebruik van gelijktijdig gebruikte geïnhaleerde langwerkende bronchusverwijders (β_2 -agonisten en anticholinerge geneesmiddelen), ipratropium/salbutamol-combinatieproducten, orale β_2 -agonisten en theofyllinepreparaten waren niet toegestaan gedurende de behandelperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren wel toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke gebruiksrichtlijnen. De proefpersonen gebruikten, indien nodig, salbutamol gedurende de gehele duur van de onderzoeken.

De resultaten van beide onderzoeken lieten zien dat de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 resulteerde in een significant lager jaarlijks percentage 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, $p < 0,001$). De resultaten van de

secundaire werkzaamheidsmaten (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage exacerbaties dat orale corticosteroïden vereiste en de ochtend-FEV₁ vóór dosering) lieten zien dat salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 microgram bd 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 salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 microgram bd vergeleken met salmeterol. Aan pneumonie gerelateerde voorvallen werden gemeld bij 55 (7 %) van de proefpersonen in de groep van salmeterol en fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 microgram bd en bij 25 (3 %) in de salmeterolgroep. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/250 microgram bd lijkt van vergelijkbare grootte als de incidentie die werd gerapporteerd na de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/500 bd in het TORCH-onderzoek.

Astma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) was een 28 weken durend Amerikaans onderzoek waarin de veiligheid van salmeterol werd vergeleken met placebo toegevoegd aan de gewone behandeling bij volwassen en adolescentie proefpersonen. Hoewel er geen significante verschillen waren in het primaire eindpunt van het gecombineerde aantal aan ademhaling gerelateerde sterfgevallen en aan ademhaling gerelateerde levensbedreigende ervaringen, wees het onderzoek op een aanzienlijke stijging van aan astma gerelateerde sterfgevallen bij patiënten die salmeterol kregen (13 sterfgevallen op 13.176 patiënten behandeld met salmeterol *versus* 3 sterfgevallen op 13.179 patiënten behandeld met placebo). Het onderzoek was niet opgezet om het effect van gelijktijdig gebruik van inhalatiecorticosteroïden te beoordelen, en slechts 47% van de proefpersonen meldde dat ICS bij aanvang van de studie werd gebruikt.

Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP *versus* FP alleen bij astma

Er zijn twee multicenteronderzoeken van 26 weken uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te vergelijken van salmeterol-FP *versus* FP alleen, waarvan één onderzoek bij volwassen en adolescentie proefpersonen (AUSTRI-onderzoek) en het andere bij pediatrie proefpersonen van 4 t/m 11 jaar (VESTRI-onderzoek). Voor beide onderzoeken gold dat de opgenomen proefpersonen matige tot ernstige persisterende astma hadden met een voorgeschiedenis van aan astma gerelateerde ziekenhuisopname of exacerbatie van astma in het voorgaande jaar. De primaire doelstelling van beide onderzoeken was de non-inferioriteit vast te stellen van de toevoeging van LABA aan een behandeling met ICS (salmeterol-FP) ten opzichte van ICS (FP) alleen, wat betreft het risico op ernstige, aan astma gerelateerde voorvallen (aan astma gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundaire doelstelling van deze onderzoeken, op het gebied van werkzaamheid, was na te gaan of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was aan de behandeling met ICS alleen (FP) voor wat betreft ernstige exacerbatie van astma (gedefinieerd als verslechtering van astma waarvoor het gebruik van systemische corticosteroïden vereist was gedurende ten minste 3 dagen, of een ziekenhuisopname dan wel een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp wegens astma waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden vereist was).

In totaal werden 11.679 proefpersonen in de AUSTRI-onderzoek en 6.208 proefpersonen in het VESTRI-onderzoek gerandomiseerd en behandeld. Met betrekking tot het primaire eindpunt van de veiligheid werd in beide onderzoeken non-inferioriteit bereikt (zie onderstaande tabel).

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

	AUSTRI	VESTRI
--	--------	--------

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

^{a.} Als de resulterende bovenste 95% BI-raming voor het relatief risico minder dan 2,0 bedroeg, werd non-inferioriteit geconcludeerd.

^{b.} Als de resulterende bovenste 95% BI-raming voor het relatief risico minder dan 2,675 bedroeg, werd non-inferioriteit geconcludeerd.

In beide onderzoeken werd voor het secundaire werkzaamheidseindpunt een verkorting te zien van de tijd tot de eerste astma-exacerbatie met salmeterol-FP in vergelijking met FP, maar alleen in het AUSTRI-onderzoek was het verschil statistisch significant:

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

Pediatrijsche patiënten

In onderzoek SAM101667, dat werd uitgevoerd bij 158 kinderen in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar met symptomatische astma, was de combinatie van salmeterol/fluticasonpropionaat even werkzaam als een verdubbeling van de dosis fluticasonpropionaat op het vlak van symptoomcontrole en longfunctie. Dit onderzoek was niet ontworpen om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

In een onderzoek van 12 weken bij kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar [n=257] die behandeld werden met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram of salmeterol 50 microgram + fluticasonpropionaat 100 microgram, allebei tweemaal daags, was er in beide behandelingsgroepen een stijging van de expiratoire piekflow van 14% en een verbetering van de symptoomscore en het gebruik van salbutamol als noodmedicatie. Er waren geen verschillen tussen de 2 behandelingsgroepen. Ook waren er geen verschillen in veiligheidsparameters tussen de 2 behandelingsgroepen.

In een gerandomiseerd onderzoek van 12 weken met parallelle groepen bij kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar [n=203] met persisterende astma en die nog symptomen vertoonden na inhalatiecorticosteroiden, was de veiligheid het primaire evaluatiecriterium. De kinderen kregen tweemaal daags salmeterol/fluticasonpropionaat (50/100 microgram) of alleen fluticasonpropionaat (100 microgram). Twee kinderen die salmeterol/fluticasonpropionaat kregen en 5 kinderen die fluticasonpropionaat kregen, beëindigden hun deelname aan het onderzoek omdat hun astma verergerde. Na 12 weken vertoonde geen enkel kind uit de twee behandelingsgroepen een abnormaal lage 24-uursexcretie van cortisol in de urine. Er waren geen verschillen in het veiligheidsprofiel tussen de behandelingsgroepen.

Fluticasonpropionaat bevattende geneesmiddelen bij astma tijdens de zwangerschap

Er werd een observationeel, retrospectief, epidemiologisch cohort-onderzoek uitgevoerd met gebruik van elektronische medische dossiers uit het Verenigd Koninkrijk, waarin het risico van ernstige aangeboren afwijkingen door blootstelling tijdens het eerste trimester aan geïnhaleerd FP alleen en salmeterol-FP werd vergeleken met het risico van ICS zonder FP. Er werd geen vergelijking met placebo uitgevoerd in dit onderzoek.

In het astmacohort met 5362 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren aan ICS, werden 131 gediagnosticeerde ernstige aangeboren afwijkingen geïdentificeerd; 1612 (30%) zwangerschappen waren blootgesteld aan FP of salmeterol-FP en in die groep werden 42 gediagnosticeerde ernstige aangeboren afwijkingen geïdentificeerd. De gecorrigeerde oddsratio voor ernstige aangeboren afwijkingen gediagnosticeerd na 1 jaar voor vrouwen die aan FP waren blootgesteld *versus* vrouwen die aan ICS zonder FP waren blootgesteld, was 1,1 (95% BI: 0,5 – 2,3) voor vrouwen met matig ernstige astma en 1,2 (95% BI: 0,7 – 2,0) voor vrouwen met aanzienlijke tot ernstige astma. Er werd geen verschil geconstateerd tussen het risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling in het eerste trimester aan FP alleen *versus* salmeterol-FP. Ten aanzien van de verschillende gradaties van ernst van astma vertoonde het absolute risico op ernstige aangeboren afwijkingen een spreiding van 2,0 tot 2,9 per 100 aan FP blootgestelde zwangerschappen; dit is vergelijkbaar met de resultaten van een onderzoek van 15.840 zwangerschappen in de General Practice Research Database die niet aan astmabehandelingen waren blootgesteld (2,8 ernstige aangeboren afwijkingen per 100 zwangerschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten gescheiden worden behandeld.

Salmeterol

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen en de plasmaspiegels zijn daarom geen indicatie van het therapeutisch effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege de technische problemen bij het bepalen van het geneesmiddel in het plasma door de zeer lage plasmaspiegels bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die na een geïnhaleerde dosering worden bereikt.

Fluticasonpropionaat

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers varieert van ongeveer 5 tot 11% van de nominale dosis afhankelijk van het gebruikte inhalatie-hulpmiddel. Bij patiënten met astma of COPD is een lagere systemische blootstelling aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat waargenomen.

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

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

De plasma-eiwitbinding is 91%.

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

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

Pediatriëche patiënten

Uit een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd aan de hand van de gegevens van 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met verschillende hulpmiddelen (Diskus, afgemeten dosisinhalator) bij 350 astmapatiënten in de leeftijd van 4 tot 77 jaar (174 patiënten tussen 4 en 11 jaar oud) bleek dat de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat hoger was na behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus 50/100 dan met fluticasonpropionaat Diskus 100.

Verhouding van de geometrische gemiddelden [90% BI] voor de vergelijking tussen salmeterol/fluticasonpropionaat en fluticasonpropionaat Diskus in een populatie van kinderen en een populatie van adolescenten/volwassenen

<i>Behandeling (test versus ref.)</i>	<i>Populatie</i>	<i>AUC</i>	<i>C_{max}</i>
<i>Salmeterol/fluticasonpropionaat Diskus 50/100 fluticasonpropionaat Diskus 100</i>	<i>Kinderen (4 t/m 11jr)</i>	<i>1,20 [1,06 – 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 – 1,41]</i>
<i>Salmeterol/fluticasonpropionaat Diskus 50/100 fluticasonpropionaat Diskus 100</i>	<i>Adolescent/Volwassene (≥12jr)</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 – 2,16]</i>

Het effect van 21 dagen behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat Inhalator 25/50 microgram (2 inhalaties tweemaal daags met of zonder voorzetkamer) of salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus 50/100 microgram (1 inhalatie tweemaal daags) werd geëvalueerd bij 31 kinderen van 4 t/m 11 jaar met lichte astma. De systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor salmeterol en fluticasonpropionaat Inhalator, salmeterol en fluticasonpropionaat Inhalator met voorzetkamer, en salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus (respectievelijk 126 pg.u/ml [95% BI: 70 - 225], 103 pg.u/ml [95% BI: 54 - 200], en 110 pg.u/ml [95% BI: 55 - 219]). De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was vergelijkbaar voor salmeterol en fluticasonpropionaat Inhalator met voorzetkamer (107 pg.u/ml [95% BI: 45,7, 252,2]), en salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus (138 pg.u/ml [95% BI: 69,3 - 273,2]), maar lager voor salmeterol en fluticasonpropionaat Inhalator (24 pg.u/ml [95% BI: 9,6 - 60,2]).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroiden tot misvormingen leiden (gespleten verhemelte, skeletafwijkingen). De resultaten van dit experimentele dieronderzoek lijken echter niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. Dieronderzoek 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 vertoonde potentieel voor genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Binnen 2 maanden na opening van het foliezakje gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Het geopende product beneden 25 °C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Sereflo Ciphaler wordt geleverd als een rood-witte kunststof wegwerp-inhalator met daarin een doordrukstrip met 60 blisterverpakkingen. De blisterverpakking bestaat uit 3 lagen vormfolie (OPA/ALU/PVC) en een aftrekbare afsluitfolie (PAPIER/PET/ALU/HSL). De inhalator is verpakt in een zakje van gelamineerde aluminiumfolie. Het zakje van gelamineerde aluminiumfolie bestaat uit 4 lagen (PET/PE/Alum.folie/PE).

Enkelvoudige verpakking: Elk hulpmiddel bevat 60 doses.

Multiverpakking:

2 hulpmiddelen, elk hulpmiddel bevat 60 doses (120 doses in totaal)

3 hulpmiddelen, elk hulpmiddel bevat 60 doses (180 doses in totaal)

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,

2018 Antwerpen,
België

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

RVG 128260

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 14 september 2022