

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/250 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/500 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

Elke afzonderlijke inhalatie levert een afgegeven dosis op (de dosis die het mondstuk verlaat) van gemiddeld 49 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en gemiddeld 96 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 100 microgram fluticasonpropionaat.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/250 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

Elke afzonderlijke inhalatie levert een afgegeven dosis op (de dosis die het mondstuk verlaat) van gemiddeld 49 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en gemiddeld 240 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/500 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder

Elke afzonderlijke inhalatie levert een afgegeven dosis op (de dosis die het mondstuk verlaat) van gemiddeld 49 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en gemiddeld 484 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder: elke voorverdeelde dosis bevat 13,3 mg lactose (als monohydraat).

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/250 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder: elke voorverdeelde dosis bevat 13,2 mg lactose (als monohydraat).

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/500 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder: elke voorverdeelde dosis bevat 12,9 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic is geïndiceerd voor de regelmatige behandeling van astma, waar het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 -agonist en inhalatiesteroid) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een inhalaticorticosteroid en een kortwerkende β_2 -agonist, die “indien nodig” wordt gebruikt
- of
- bij patiënten, die al onder controle zijn met een inhalaticorticosteroid en een langwerkende β_2 -agonist per inhalatie

N.B.: Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma.

Chronische Obstructieve Pulmonaire Ziekte (COPD)

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic (50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat) is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met $FEV_1 < 60\%$ van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen, ondanks een regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wijze van toediening: voor gebruik per inhalatie.

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

Patiënten moeten onder regelmatige controle van een arts staan, zodat de dosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt.

Patiënten moeten de sterkte van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic krijgen die de geschikte dosering fluticasonpropionaat bevat, aangepast aan de ernst van hun aandoening. In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de gepaste doseringen van de β_2 -agonist en/of het corticosteroid te worden voorgeschreven.

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

- Tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat.
- of
- Tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat.
- of
- Tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat.

De dosering moet getitreerd worden naar de laagst mogelijke dosering waarop effectieve controle van de symptomen gewaarborgd blijft. Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met tweemaal daags de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan als volgende stap van de behandeling een test met alleen het inhalaticorticosteroid overwogen worden.

Als alternatief kunnen patiënten, die een langwerkende β_2 -agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic eenmaal daags, wanneer dit volgens de voorschrijver adequate controle van de aandoening zal geven. Bij een eenmaal daagse dosering is het aanbevolen deze dosis 's avonds toe te dienen in geval van een voorgeschiedenis van nachtelijke symptomen en is het aanbevolen deze dosis 's morgens toe te dienen als de patiënt een voorgeschiedenis heeft van vooral symptomen overdag.

Een korte proefperiode met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic kan overwogen worden als initiële onderhoudstherapie bij volwassenen en adolescenten met matig, persisterende astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van “noodmedicatie” en matige tot ernstige belemmering van 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. Zodra het astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiesteroid. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met enkel fluticasonpropionaat per inhalatie bij gebruik als start-onderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma ontbreken. In het algemeen blijven inhalatiesteroïden voor de meeste patiënten de eerste keuze qua behandeling. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij mild astma. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstig astma; het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstig astma eerst de geschikte dosering inhalatiesteroïd vast te stellen, voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 4 jaar en ouder:

- Tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat.

De maximum toegestane dosering van fluticasonpropionaat geleverd door Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic bij kinderen is tweemaal daags 100 microgram. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van salmeterol en fluticasonpropionaat bij kinderen jonger dan vier jaar.

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 een verstoorde nierfunctie aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van salmeterol en fluticasonpropionaat bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Gebruik van de inhalator:

De inhalator wordt geopend en gevuld door de hendel te verschuiven. Het mondstuk wordt vervolgens in de mond geplaatst en omsloten met de lippen. De dosering kan nu geïnhaald worden, waarna de inhalator kan worden gesloten. Voor gedetailleerde gebruiksinstructies wordt verwezen naar de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic is niet bestemd voor de behandeling van acute astma symptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Het wordt de patiënten aangeraden hun inhalator voor het verlichten van een astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten moeten niet met Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic beginnen tijdens een exacerbatie of wanneer er sprake is van een significante verslechtering of een acute achteruitgang van hun astma.

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

Toenemende behoefte aan het gebruik van aanvalsmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders) of afgenomen respons op de aanvalsmedicatie, duiden op een verslechtering van de astmacontrole. De patiënt moet in dat geval opnieuw geëvalueerd worden door een arts.

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

Als de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Omdat patiënten met COPD die een exacerbatie hebben, gewoonlijk behandeld worden met systemische corticosteroïden, moet patiënten worden verzocht om medisch advies in te winnen als symptomen verergeren met Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic.

De behandeling met Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbatie. De dosering moet geleidelijk aan verminderd 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 inhalatiesteroïden is uiterste voorzichtigheid geboden bij behandeling met Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic van patiënten met een actieve of latente longtuberculose en mycotische, virale of andere luchtweginfecties. Indien geïndiceerd moet direct een geschikte behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

Zelden kan salmeterol en fluticasonproprionaat bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen, atriumfibrilleren en een milde voorbijgaande reductie in serumkalium. Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot lage serumkaliumwaarden.

Hyperglykemie

Zeer zelden is toename in bloedglucosespiegels beschreven (zie rubriek 4.8) en dit moet in overweging worden genomen wanneer Salmeterol/Fluticasonproprionaat Genetic wordt voorgeschreven aan

patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Paradoxe bronchospasmen

Net zoals bij andere inhalatietherapieën moet men rekening houden met de mogelijkheid van paradoxale bronchospasmen, die gepaard gaan met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten direct worden behandeld.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet met een alternatieve therapie worden gestart.

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met β_2 -agonisten, zoals een tremor, palpitaties en hoofdpijn, zijn gemeld maar zijn van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling.

Systemische corticosteroïdeffecten

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroïd voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend kleiner dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn Cushing Syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijniersuppressie, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie onder het hiernavolgende subkopje *Pediatrische patiënten* voor informatie over de systemische effecten van geïnhaleerde corticosteroïden bij kinderen en adolescenten). **Het is om deze redenen belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en dat de dosering van de geïnhaleerde corticosteroïde wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij controle gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosering inhalatiecorticosteroïd kan resulteren in bijniersuppressie en een acute bijniercrisis. Zeer zelden is bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven bij dosissen van fluticasonpropionaat tussen de 500 en minder dan 1000 microgram. Situaties die mogelijk een acute bijniercrisis kunnen veroorzaken zijn o.a. trauma, operatie, infectie en elke snelle reductie van de dosering. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen omvatten: anorexia, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglycemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een toediening van een aanvullend systemisch corticosteroïd nodig is.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroïden minimaal zijn, maar patiënten die overstappen van orale corticosteroïden kunnen nog geruime tijd het risico lopen op een verminderde bijnierreserve. Daarom moeten deze patiënten met speciale zorg worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Ook patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen corticosteroïden toegediend kregen, kunnen dit risico lopen.

Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico van een resterende onderdrukking van de bijnierschorsfunctie in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroïden overwogen dient te worden.

Het kan nodig zijn om de mate van onderdrukking van de bijnierschorsfunctie door een specialist te laten beoordelen alvorens een electieve procedure wordt ondergaan.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma sterk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico van systemische corticosteroïdbijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A-inhibitoren (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 inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroidproducten 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 verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-inhibitoren dient daarom te worden vermeden, tenzij de voordelen van de behandeling met salmeterol opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico van systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Visusstoornis

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten < 16 jaar die een hoge dosering fluticasonpropionaat gebruiken (≥ 1000 microgram/dag) kan dit in het bijzonder risicovol zijn. Er kunnen zich systemische effecten voordoen, in het bijzonder als er gedurende lange periodes hoge doseringen worden voorgeschreven. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer Cushing Syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijniersuppressie, acute adrenale crisis en groeiachterstand bij kinderen en adolescenten en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er moet worden overwogen het kind of de adolescent door te verwijzen naar een pediatriesch longspecialist.

Het wordt aanbevolen om de groei van kinderen, die een langdurige behandeling met een geïnhaleerd corticosteroid krijgen, regelmatig te volgen. **De dosering van een geïnhaleerd corticosteroid moet worden verlaagd tot de laagste dosering waarmee het astma effectief onder controle kan worden gebracht.**

Hulpstoffen

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic bevat lactose. Deze hoeveelheid zal normaal gesproken geen problemen geven bij patiënten met een lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β -Adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Gelijktijdig gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic met zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met β 2-agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden ingeval van acute, ernstige astma, aangezien dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere β -sympathicomimetica kan een potentieel additief effect hebben.

Fluticasonpropionaat

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, vanwege het omvangrijke first-pass metabolisme en de hoge systemische klaring door cytochroom CYP3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddelen-interacties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, verhoogde ritonavir (een zeer krachtige cytochroom-CYP3A4-inhibitor) 100 mg tweemaal daags de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat een veelvoud van honderd keer, resulterend in opvallend gereduceerde cortisol-serumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat-plasmaspiegels wordt verwacht. Cushing Syndroom en adrenerge suppressie zijn beschreven. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico van systemische glucocorticoïd bijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-inhibitor ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere sterke CYP3A-inhibitoren, zoals itraconazol en cobicistat-bevattende middelen, en matig sterke CYP3A-inhibitoren zoals erythromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaatblootstelling en het risico van systemische bijwerkingen. Combinaties moeten worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen; in dit geval moeten patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdbijwerkingen.

Salmeterol

Krachtige CYP3A4-remmers

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

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, bloedglucose- en bloedkaliumgehalten werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde niet de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol en verhoogde niet de accumulatie van salmeterol bij herhaalde dosering.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol dient vermeden te worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van de salmeterolbehandeling. Er is waarschijnlijk een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-inhibitoren (bijvoorbeeld itraconazol, telithromycine, ritonavir).

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50

microgram tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar statistisch niet-significante toename in salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine is niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij mensen. Uit dierenonderzoeken bleken echter geen effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Uit een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) blijkt geen misvorming of feto/neonatale toxiciteit gerelateerd aan salmeterol en fluticasonpropionaat. Uit dierenonderzoeken is reproductieve toxiciteit na toediening van β 2-adrenoreceptor agonisten en glucocorticosteroiden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic door zwangere vrouwen kan alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosering van fluticasonpropionaat die nodig is voor een adequate astmacontrole, dient te worden toegepast bij de behandeling van zwangere vrouwen.

Borstvoeding

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

Uit onderzoeken is gebleken dat salmeterol en fluticasonpropionaat en hun metabolieten in de melk van ratten die borstvoeding geven worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding of de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic wordt stopgezet na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

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

Salmeterol en fluticasonpropionaat hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, tenzij bijwerkingen zoals wazig zicht optreden.

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen die worden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder beschreven per orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100, < 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De frequenties zijn verkregen uit klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo is hierin niet meegenomen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis van mond en keel, Pneumonie (bij COPD- patiënten) ^{1,3,5} , Bronchitis ^{1,3}	Vaak
	Slokdarmcandidiasis	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid, Respiratoire symptomen (dyspnoe)	Soms
	Angio-oedeem (gewoonlijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem), Respiratoire symptomen (bronchospasmen), Anafylactische reacties inclusief anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom ⁴ , Cushingoïde verschijnselen ⁴ , Onderdrukking van de bijnierfunctie ⁴ , Groeivertraging bij kinderen en adolescenten ⁴ , Afname van de minerale botdichtheid ⁴	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie ³	Vaak
	Hyperglykemie ⁴	Soms
Psychische stoornissen	Angst, Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹	Zeer vaak
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
	Glaucoom ⁴	Zelden
	Wazig zien ⁴	Niet bekend
Hartaandoeningen	Palpitaties, Tachycardie, Atriumfibrilleren,	Soms

	Angina pectoris	
	Hartaritmieën (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis ^{2,3}	Zeer vaak
	keelirritatie, Heesheid/dysfonie, Sinusitis ^{1,3}	Vaak
	Paradoxale bronchospasmen ⁴	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzingen ^{1,3}	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen, fracturen veroorzaakt door traumata ^{1,3} , Artralgie, Myalgie	Vaak

¹ Bij placebo gerapporteerd als vaak

² Bij placebo gerapporteerd als zeer vaak

³ Gedurende 3 jaar gerapporteerd in een COPD-studie

⁴ Zie rubriek 4.4

⁵ Zie rubriek 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van β_2 -agonistbehandeling, zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn, zijn beschreven, maar neigen voorbijgaand te zijn en te reduceren bij regelmatige behandeling.

Zoals bij andere geïnhaleerde behandelingen kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename in piepende ademhaling en kortademigheid na gebruik. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien noodzakelijk, moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Door de fluticasonpropionaatcomponent kan bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en keel en, zelden, van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis van de mond en keel kunnen worden verlicht door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis van de mond en keel kan worden behandeld met lokale antimycotische therapie, terwijl de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic kan worden voortgezet.

Pediatrie patiënten

Mogelijke systemische effecten omvatten Cushing Syndroom, Cushingoïde verschijnselen, adrenerge suppressie en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapproblemen 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

Er zijn geen gevallen van overdosering van salmeterol en fluticasonpropionaat in het klinisch onderzoek gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met beide componenten worden hieronder gegeven:

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic moet worden onderbroken door een overdosering van de β -agonist component van het geneesmiddel, dan moet een adequate alternatieve steroïdtherapie worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen, vandaar dat de serumkaliumgehalten gecontroleerd moeten worden. Kaliumsuppletie moet worden overwogen.

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

Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat: de bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroid kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is gestabiliseerd, moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroid in de aanbevolen dosering worden voortgezet. Zie rubriek 4.4: risico van bijniersuppressie.

Bij zowel gevallen van acute als van chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic worden voortgezet in een geschikte dosering die de symptomen onder controle houdt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adrenergica in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica, ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben. De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven.

Salmeterol:

Salmeterol is een selectief langwerkend (12 uur) β_2 -adrenoreceptor agonist, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langdurige bronchodilatatie van ten minste 12 uur, hetgeen langer is dan bij de conventionele kortwerkende β_2 -agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroidwerking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma met minder bijwerkingen dan bij systemisch toegediende corticosteroiden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies met salmeterol en fluticasonpropionaat bij astma

In een 12 maanden durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3416 volwassenen en adolescenten met persisterend astma werden de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol en fluticasonpropionaat versus een inhalatiecorticosteroid alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken. Dit om te bepalen of de doelstellingen van astmamanagement haalbaar waren. De behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat *totale astma controle*** werd verkregen of totdat de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmacontrole bereikten met salmeterol en fluticasonpropionaat dan patiënten behandeld met ICS alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroiddosis.

*Well controlled asthma** (Goede Astma Controle) werd sneller bereikt met salmeterol en fluticasonpropionaat dan met alleen ICS. De behandelingstijd voor 50% van de patiënten om de eerste individuele *well controlled* week te bereiken was 16 dagen voor salmeterol en fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroid-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *well controlled* week 16 dagen in de salmeterol en fluticasonpropionaat behandeling vergeleken met 23 dagen volgend op de behandeling met ICS.

De samenvatting van de studieresultaten toonde aan:

Percentage patiënten dat Well Controlled (WC)* en Totally Controlled (TC) Asthma** bereikte in 12 maanden				
Prestudie behandeling	salmeterol/fluticasonpropionaat		fluticasonpropionaat	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA= kortwerkende bronchusverwijders)	78%	50%	70%	40%
Lage ICS dosering (\leq 500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Matige dosering ICS ($>$ 500 tot 1.000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gepoolde resultaten over de 3 behandelings-niveaus	71%	41%	59%	28%

*WC: *Well controlled asthma* (Goede Astma Controle): minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als “symptomen gedurende een korte periode van 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 ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

**TC: *Total control of asthma* (Totale Astma Controle): geen symptomen, geen SABA-gebruik, groter dan of gelijk aan 80% van voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

De resultaten van deze studie suggereren dat men salmeterol en fluticasonpropionaat 50/100 microgram tweemaal daags in overweging kan nemen als start-onderhoudstherapie bij patiënten met matig, persisterend astma, voor wie een snelle controle van astma essentieel is (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallelle groepsstudie bij 318 patiënten (\geq 18 jaar) met persisterend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en de verdraagbaarheid na toediening

van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) salmeterol en fluticasonpropionaat geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterke salmeterol en fluticasonpropionaat tot maximaal 14 dagen in vergelijking met 1 inhalatie tweemaal daags, resulteerde in een lichte stijging van β -agonist gerelateerde bijwerkingen (tremor; 1 patiënt [1%] versus 0, palpitaties; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$], spierkrampen; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijv. orale candidiasis; 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid; 2 [2%] versus 4 [2%]). Indien verdubbeling van de dosering salmeterol en fluticasonpropionaat door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende korte termijn (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroidetherapie vereisen, moet een lichte toename in β -agonist gerelateerde bijwerkingen in rekening worden gebracht.

Klinische studies met salmeterol en fluticasonpropionaat bij COPD

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op de totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags salmeterol en fluticasonpropionaat 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) of placebo vast te stellen. COPD-patiënten met een FEV1 basaalwaarde $< 60\%$ van de voorspelde normale longfunctie (pré-bronchodilatoir) werden gerandomiseerd voor dubbel-geblindeerde medicatie.

Gedurende de studie werd aan 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 studiemedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na 3 jaar voor salmeterol en fluticasonpropionaat vs. placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534,	Salmeterol en Fluticason- propionaat 50/500 N = 1533
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal doden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico vs placebo (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Relatief risico Salmeterol en fluticasonpropionaat 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 interim analyses van de primaire werkzaamheid vergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rokers

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met salmeterol en fluticasonpropionaat, echter dit was niet statistisch significant ($p \leq 0,05$).

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

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matig tot

ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol en fluticasonpropionaat behandeling significant gereduceerd (gemiddeld incidentie in de salmeterol en fluticasonpropionaat groep is 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebo-groep). Dit kan worden vertaald naar een 25% reductie in de incidentie van 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 exacerbatie-incidentie 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 en fluticasonpropionaat vergeleken met placebo was - 3,1 eenheden (95% BI: - 4,1 tot -2,1; $p < 0,001$), vergeleken met salmeterol was dit -2,2 eenheden ($p < 0,001$) en vergeleken met FP was dit -1,2 eenheden ($p = 0,017$). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte 3-jaars waarschijnlijkheid voor het krijgen van een pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor salmeterol en fluticasonpropionaat (Relatief risico voor salmeterol en fluticasonpropionaat versus placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 tot 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; 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 en fluticasonpropionaat. Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP, en 6,3% salmeterol en fluticasonpropionaat; Het Relatief risico voor salmeterol en fluticasonpropionaat versus placebo is: 1,22, 95% BI: 0,87 tot 1,72, $p = 0,248$).

Placebo-gecontroleerde klinische studies toonden aan dat het regelmatig gebruik van salmeterol en fluticasonpropionaat 50/500 microgram gedurende een periode van 6 tot 12 maanden de longfunctie verbetert, de kortademigheid reduceert en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert.

De studies SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde replicatiestudies met parallelle groepen waarin het effect van salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags (een dosering die in Europa niet is geregistreerd voor de behandeling van COPD) werd vergeleken met salmeterol 50 microgram tweemaal daags op het jaarlijks voorkomen van matige/ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD met een voorspelde FEV1 lager dan 50% en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties zijn gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met oraal gebruikte corticosteroiden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname noodzakelijk was.

De studies hadden een vier weken durende inlooperperiode; in deze periode kregen alle patiënten een open-label salmeterol/FP 50/250 om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en om de ziekte te stabiliseren voordat werd gestart met geblindeerde studiemedicatie die gedurende 52 weken werd gebruikt. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 (totale ITT $n = 776$) of salmeterol (totale ITT $n = 778$). Voor de inloop stakten de patiënten het gebruik van eerder gebruikte COPD-medicatie behalve de kortwerkende bronchodilatoren. Het gebruik van gelijktijdig gebruikte langwerkende inhalatie-bronchodilatoren (β_2 -agonist en anticholinergisch), ipratropium/salbutamol combinatieproducten, oraal gebruikte β_2 -agonisten en theofyllinepreparaten waren niet toegestaan gedurende de behandelperiode. Oraal gebruikte corticosteroiden en antibiotica waren wel toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke gebruiksrichtlijnen. De patiënten gebruikten, indien nodig, salbutamol gedurende de duur van de studies.

De resultaten van beide studies lieten zien dat de behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 resulteerde in een significant lager aantal jaarlijkse matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043; respectievelijk 1,06 en 1,53 per patiënt per jaar, snelheid ratio van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$; SCO100250; respectievelijk 1,10 en 1,59 per patiënt per

jaar, snelheid ratio van 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$). De resultaten van de secundaire werkzaamheidsmaatregelen (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijks aantal exacerbaties dat oraal gebruikte corticosteroiden vereiste en de predoserings ochtend FEV1) lieten zien dat salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 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 salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags groep vergeleken met salmeterol. Pneumonie gerelateerde voorvallen werden gemeld bij 55 (7%) proefpersonen in de groep met salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags en bij 25 (3%) proefpersonen in de salmeterol groep. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met salmeterol en fluticasonpropionaat 50/250 microgram tweemaal daags lijkt van vergelijkbare grootte als de incidentie die werd gerapporteerd na de behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat 50/500 tweemaal daags in de TORCH-studie.

Astma

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) was een 28 weken durende Amerikaanse studie waarin de veiligheid van salmeterol vergeleken met placebo, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling van volwassenen en adolescenten, werd geëvalueerd. Alhoewel er geen significante verschillen waren in het primaire eindpunt van het gecombineerde aantal luchtweg-gerelateerde sterfgevallen en luchtweg-gerelateerde levensbedreigende ervaringen, vertoonde de studie een significante toename in astma gerelateerde sterfgevallen bij patiënten die salmeterol kregen (13 sterfgevallen bij 13.176 patiënten die met salmeterol zijn behandeld versus 3 sterfgevallen bij 13.179 patiënten die met placebo zijn behandeld). De studie was niet ontworpen om de impact te beoordelen van het gebruik van gelijktijdig gebruikte inhalatiecorticosteroiden, en slechts 47% van de proefpersonen meldde ICS-gebruik bij de start van de deelname.

Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-fluticasonpropionaat versus alleen fluticasonpropionaat bij astma

Er werden twee multicenter onderzoeken van 26 weken uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid te vergelijken van salmeterol-fluticasonpropionaat (FP) versus alleen fluticasonpropionaat. Eén onderzoek vond plaats bij volwassenen en adolescenten (AUSTRI onderzoek), en het andere bij pediatrie personen van 4-11 jaar (VESTRI onderzoek). Voor beide onderzoeken hadden de geïncludeerde personen matige tot ernstige aanhoudende astma met een voorgeschiedenis van astma-gerelateerde opname in een ziekenhuis of een astma-exacerbatie in het voorgaande jaar. Het primaire doel van elk onderzoek was om te bepalen of het toevoegen van LABA aan de ICS-therapie (salmeterol-FP) niet inferieur was aan ICS (FP) alleen in termen van het risico op ernstige astma-gerelateerde gebeurtenissen (astma-gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundair werkzaamheidsdoel van deze onderzoeken was om te evalueren of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was aan ICS-behandeling alleen (FP) in termen van ernstige astma-exacerbatie (gedefinieerd als verergering van astma waarvoor gedurende ten minste 3 dagen systemische corticosteroiden nodig waren of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulpafdeling vanwege astma waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren).

In totaal werden respectievelijk 11.679 en 6.208 personen gerandomiseerd en behandeld in de AUSTRI en VESTRI onderzoeken. Voor het primaire veiligheidseindpunt werd non-inferioriteit bereikt voor beide onderzoeken (zie de tabel hieronder).

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP alleen (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP alleen (n = 3,101)
Samengesteld eindpunt (Astma-gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie of overlijden)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP Hazardratio (95% CI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Overlijden	0	0	0	0
Astma-gerelateerde ziekenhuisopname	34	33	27	21
Endotracheale intubatie	0	2	0	0

^a Indien het resterende bovenste 95% BI geschat voor het relatieve risico minder was dan 2,0 dan was de conclusie non-inferioriteit.

^b Indien het resterende bovenste 95% BI geschat voor het relatieve risico minder was dan 2,675 dan was de conclusie non-inferioriteit.

Voor het secundaire werkzaamheidseindpunt, werd in beide onderzoeken reductie in tijd tot eerste astma-exacerbatie aangetoond voor salmeterol-FP vergeleken met FP; echter alleen AUSTRI toonde statistische significantie aan:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5,834)	FP Alleen (n = 5,845)	Salmeterol-FP (n = 3,107)	FP Alleen (n = 3,101)
Aantal personen met eenastma- 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)	

Pediatrische patiënten

In onderzoek SAM101667 bij 158 kinderen van 6 tot 16 jaar oud met symptomatische astma is de combinatie salmeterol/fluticasonpropionaat even effectief als het verdubbelen van de dosering fluticasonpropionaat beoordeeld op symptoomcontrole en longfunctie. Dit onderzoek was niet opgezet om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

In een 12 weken durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n=257] behandeld met ofwel salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 of tweemaal daags 50 microgram salmeterol + 100 microgram fluticasonpropionaat, ervoer men in beide behandelarmen een 14% toename in de piekuitadem snelheid naast verbeteringen in de symptoomscore en noodsalbutamolgebruik. Er waren geen

verschillen tussen de beide behandelarmen. Er waren geen verschillen in veiligheidsparameters tussen de beide behandelarmen.

In een 12 weken durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n=203] gerandomiseerd in een parallelgroep onderzoek met aanhoudende astma en die symptomatisch bleven op geïnhaleerde corticosteroiden, was veiligheid het primaire doel. De kinderen kregen ofwel salmeterol/fluticasonpropionaat (50/100 microgram) of tweemaal daags alleen fluticasonpropionaat (100 microgram). Twee kinderen op salmeterol/fluticasonpropionaat en 5 kinderen op fluticasonpropionaat staakten hun deelname vanwege verergering van het astma. Na 12 weken had geen van de kinderen in beide behandelarmen een abnormaal lage 24-uurs urine cortisol excretie. Er waren geen andere verschillen in het veiligheidsprofiel tussen de beide behandelarmen.

Geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Een observationeel retrospectief epidemiologisch cohort-onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van elektronische gezondheidsgegevens uit het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd om het risico te evalueren op MCMs na blootstelling in het eerste trimester aan geïnhaleerd FP alleen en salmeterol-FP gerelateerd aan niet-FP bevattende ICS. In dit onderzoek werd geen placebo-vergelijking opgenomen.

Binnen het astma-cohort van 5362 in het eerste trimester aan geïnhaleerde corticosteroiden (ICS) blootgestelde zwangerschappen, zijn 131 gediagnosticeerde MCMs geïdentificeerd; 1612 (30%) waren blootgesteld aan FP of salmeterol-FP waarvan er 42 gediagnosticeerde MCMs zijn vastgesteld. De aangepaste odds-ratio voor MCMs gediagnosticeerd met 1 jaar bedroeg 1,1 (95% BI: 0,5 – 2,3) voor blootgesteld aan FP vs niet aan 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 risico's van de MCMs geïdentificeerd na een eerste trimester blootstelling aan alleen FP versus salmeterol-FP. De absolute risico's van MCM over alle gradaties van ernst van astma varieerde van 2,0 tot 2,9 per 100 FP-blootgestelde zwangerschappen, wat vergelijkbaar is met resultaten uit een onderzoek met 15840 zwangerschappen die niet waren blootgesteld aan astmabehandelingen in de General Practice Research Database (2,8 MCM gebeurtenissen per 100 zwangerschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten gescheiden worden behandeld.

Salmeterol

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

Fluticasonpropionaat

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

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats door de longen en gebeurt in eerste instantie snel en houdt vervolgens aan. Het restant van de geïnhaleerde dosis kan ingeslikt worden, maar draagt minimaal bij aan 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 doses.

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

Plasma-eiwitbinding bedraagt 91%.

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactieve carbonzuurmetabooliet, door het chromosoom-P450-enzym CYP3A4. Andere niet-geïdentificeerde metaboolieten 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 metaboolieten. Het grootste gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden via de feces als metaboolieten en onveranderd geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische populatie-analyse met gebruik van gegevens uit 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met verschillende inhalatieapparaten (Diskus dosis inhalator) waarin 350 patiënten van 4 tot 77 jaar oud met astma deelnemen (174 patiënten van 4 tot 11 jaar oud) werd een hogere systemische fluticasonpropionaat blootstelling na behandeling met salmeterol en fluticasonpropionaat Diskus 50/100 gezien in vergelijking met fluticasonpropionaat Diskus 100.

De Geometrische Gemiddelde Ratio [90% BI] voor de salmeterol/fluticasonpropionaat Diskus vs. fluticasonpropionaat Diskus vergelijking bij kinderen en adolescenten/volwassen populaties

Behandeling (test vs. ref)	Populatie	AUC	C _{max}
salmeterol/ fluticasonpropionaat Diskus 50/100 versus fluticasonpropionaat Diskus 100	kinderen (4 – 11jr)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
salmeterol/ fluticasonpropionaat Diskus 50/100 versus fluticasonpropionaat Diskus 100	adolescenten/ volwassenen (≥12 jr)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Reproductiestudies met proefdieren wezen op malformaties (gespleten gehemelte, skeletmalformaties) na toediening van glucocorticosteroiden. Deze waarnemingen in experimenten met proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen. In studies bij proefdieren met salmeterol is een embryofoetale toxiciteit waargenomen, uitsluitend bij blootstelling aan hoge doseringen. Na gelijktijdige toediening is een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige beenvorming van het achterhoofd waargenomen bij ratten bij doseringen, die geassocieerd worden met bekende glucocorticosteroid-abnormaliteiten.

Noch salmeterolxinafoaat noch fluticasonpropionaat hebben enige potentie getoond voor genetische toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat (dat melkeiwitten bevat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blister, met een OPA/Alu/PVC basisstrip en een papier/PET/Alu gecoated foliestrip, in een plastic hulpmiddel uitgerust met een mondstuk en dosisteller.

Het hulpmiddel bevat een foliestrip met 60 regelmatige geplaatste blisters.

De plastic hulpmiddelen zijn verpakt in kartonnen doosjes met

1 x 60 doses

2 x 60 doses

3 x 60 doses

10 x 60 doses

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt. Het cijfer op de teller van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Genetic geeft aan hoeveel dosissen er nog over zijn. Raadpleeg de bijsluiter voor uitgebreide gebruiksinstructies. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica 26

84083 Castel San Giorgio (SA)

Italië

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

Salmeterol/ Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/100 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder: RVG 131156

Salmeterol/ Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/250 microgram/dosis voorverdeeld inhalatiepoeder: RVG 131157

Salmeterol/ Fluticasonpropionaat Genetic 50 microgram/500 microgram/dosis voorverdeeld
inhalatiepoeder: RVG 131158

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST