SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/50 microgram/dosis aërosol, suspensie
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/125 microgram/dosis aërosol, suspensie
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/250 microgram/dosis aërosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

25 microgram/50 microgram:
Elke afgemeten dosis (de dosis die het doseerventiel verlaat) bevat 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 50 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 23 microgram salmeterol en 46 microgram fluticasonpropionaat.

25 microgram/125 microgram:
Elke afgemeten dosis (de dosis die het doseerventiel verlaat) bevat 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 125 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 23 microgram salmeterol en 115 microgram fluticasonpropionaat.

25 microgram/250 microgram:
Elke afgemeten dosis (de dosis die het doseerventiel verlaat) bevat 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 23 microgram salmeterol en 230 microgram fluticasonpropionaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.
Het spuitbusje bevat een witte homogene suspensie.

25 microgram/50 microgram: Het spuitbusje is in een plastic actuator (inhalator) geplaatst waarin een sprayvormende opening zit en die uitgerust is met een lilakleurig stofkapje.
25 microgram/125 microgram: Het spuitbusje is in een plastic actuator (inhalator) geplaatst waarin een sprayvormende opening zit en die uitgerust is met een paarskleurig stofkapje.
25 microgram/250 microgram: Het spuitbusje is in een plastic actuator (inhalator) geplaatst waarin een sprayvormende opening zit en die uitgerust is met een violetkleurig stofkapje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2-agonist en inhalatiecorticosteroïd) aangewezen is:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een kortwerkende β_2-agonist, die “zo nodig” wordt gebruikt, via inhalatie

of

- patiënten die reeds onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2- agonist

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Patiënten dienen erop te worden gewezen dat Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen dagelijks moet worden gebruikt voor een optimale werking, zelfs in klachtenvrije perioden.

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden door een arts, opdat de dosering van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt. **De dosis dient getitreerd te worden tot de laagste dosis die de symptomen doeltreffend onder controle houdt. Wanneer de symptomen langdurig onder controle gehouden worden met de tweemaal daagse toediening van de laagste sterkte van de combinatie, kan de volgende stap een test met alleen het inhalatiecorticosteroïd omvatten**. Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende β_2-agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen eenmaal per dag, wanneer dit volgens de voorschrijver adequaat zou zijn om de aandoening onder controle te houden. Bij een eenmaal daagse dosering dient de dosis 's avonds te worden toegediend wanneer de patiënt een voorgeschiedenis heeft van nachtelijke symptomen en 's morgens wanneer de patiënt een voorgeschiedenis heeft van vooral symptomen overdag.

Patiënten dienen de sterkte van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat aangepast aan de ernst van hun aandoening. Let op: de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/50 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma. Indien een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de juiste doseringen van de β_2-agonist en/of corticosteroïd te worden voorgeschreven.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

- 25 microgram/50 microgram: Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat.
- 25 microgram/125 microgram: Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 125 microgram fluticasonpropionaat.
- 25 microgram/250 microgram: Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Een korte proefperiode met salmeterol/fluticasonpropionaat kan overwogen worden als initiële onderhoudsbehandeling bij volwassenen of 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 snelle controle van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling opnieuw bekeken worden en moet overwogen worden of de patiënt de behandeling moet afbouwen naar alleen een inhalatiecorticosteroïd. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt afgebouwd.

Een duidelijk voordeel werd niet aangetoond in vergelijking met alleen fluticasonpropionaat via inhalatie bij gebruik als initiële onderhoudsbehandeling wanneer een of twee criteria voor ernst afwezig zijn. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerstelijnsbehandeling. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen is niet bedoeld als startbehandeling bij lichte astma. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/50 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma; het wordt aanbevolen bij patiënten met ernstige astma om eerst de geschikte dosering van het inhalatiecorticosteroïd vast te stellen voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 4 jaar en ouder:

- Tweemaal per dag twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat.

De maximum toegestane dosering van fluticasonpropionaat geleverd door de Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen inhalator bij kinderen is 100 microgram tweemaal daags.

De veiligheid en werkzaamheid van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar (zie rubriek 5.1).

Kinderen onder de 12 jaar oud kunnen problemen hebben met het gelijktijdig inhaleren en het indrukken van de inhalator. Het gebruik van een AeroChamber Plus voorzetkamer met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen is aanbevolen voor patiënten die moeilijkheden hebben, of van wie het aannemelijk is dat ze moeilijkheden zullen hebben met het coördineren van inhaleren en het indrukken van de inhalator. Enkel de AeroChamber Plus voorzetkamer mag gebruikt worden met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen. Andere voorzetkamers mogen niet gebruikt worden met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen en patiënten mogen niet veranderen van de ene voorzetkamer naar de andere.

Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat pediatrische patiënten die een voorzetkamer gebruikten, een vergelijkbare blootstelling bereikten als volwassenen die geen voorzetkamer gebruikten en als pediatrische patiënten die Fluticason/Salmeterol inhalatiepoeder (Diskus) gebruikten, wat bevestigt dat voorzetkamers een slechte inhalatietechniek compenseren (zie rubriek 5.2).

Patiënten moet aangeleerd worden hoe ze hun inhalator en voorzetkamer correct moeten gebruiken en onderhouden. Ook moet hun techniek gecontroleerd worden om een optimale afgifte van het inhalatiegeneesmiddel in de longen te verzekeren. **Patiënten moeten de aanbevolen AeroChamber Plus® voorzetkamer gebruiken omdat het veranderen van voorzetkamer aanleiding kan geven tot veranderingen van de dosis die in de longen wordt afgegeven (zie rubriek 4.4).**

De introductie of wissel van een voorzetkamer moet steeds gevolgd worden door een hertitratie tot de laagst werkzame dosis.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig de dosering bij oudere patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening: Inhalatie

Instructies voor gebruik

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

Het testen van de inhalator:

Vóór de eerste keer gebruik moet de patiënt het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zachtjes in de zijkanten van het kapje te knijpen en de inhalator tussen de vingers en duim met hun duim op de bodem onder het mondstuk te houden. Om zeker te zijn dat de inhalator werkt, dient de patiënt hem goed te schudden, het mondstuk van zich weg te richten en het spuitbusje stevig in te

duwen om een pufje in de lucht te spuiten. Deze stappen dienen nog eens herhaald te worden, waarbij de inhalator geschud dient te worden vooraleer een tweede pufje in de lucht te spuiten. In totaal dienen 2 pufjes in de lucht te worden gespoten vooraleer de inhalator te gebruiken.

Als de inhalator gedurende een week of langer niet wordt gebruikt, of als de inhalator zeer koud wordt (onder 0°C), dient het beschermkapje van het mondstuk te worden verwijderd, en moet de patiënt de inhalator goed schudden en twee pufjes in de lucht spuiten.

Gebruik van de inhalator:

1. Patiënten moeten het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zachtjes op de zijkanten van het kapje te knijpen.
2. Patiënten moeten de binnenkant en buitenkant van de inhalator, met inbegrip van het mondstuk, controleren op de aanwezigheid van loszittende voorwerpen.
3. Patiënten moeten de inhalator goed schudden om zich ervan te vergewissen dat loszittende voorwerpen verwijderd zijn en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig gemengd is.
4. Patiënten moeten de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim, met de duim op de bodem, onder het mondstuk.
5. Patiënten moeten zo lang mogelijk uitademen als comfortabel is en dan het mondstuk in hun mond plaatsen tussen de tanden en hun lippen er omheen sluiten. Patiënten moeten geïnstrueerd worden niet op het mondstuk te bijten.
6. Direct nadat de patiënten beginnen met het inademen door de mond, moeten ze stevig op de top van de inhalator drukken om Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen af te geven, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen.
7. Terwijl de patiënten hun adem inhouden, moeten zij de inhalator uit hun mond nemen en hun vinger van de top van de inhalator afnemen. De patiënten moeten hun adem inhouden voor zolang dit comfortabel kan.
8. Voor een tweede inhalatie moeten patiënten de inhalator rechtop houden en ongeveer een halve minuut wachten alvorens stappen 3 tot 7 te herhalen.
9. Patiënten moeten onmiddellijk het beschermkapje terug op het mondstuk plaatsen door stevig te drukken en het kapje op zijn plaats vast te klikken. Dit vereist niet veel kracht, het kapje zou op zijn plaats vast moeten klikken.

BELANGRIJK

Patiënten mogen de stappen 5, 6 en 7 niet te snel doen. Het is belangrijk dat patiënten beginnen met zo langzaam mogelijk in te ademen net voordat ze hun inhalator gaan gebruiken. Patiënten dienen de eerste paar keer voor een spiegel te oefenen. Indien zij “mist” uit de bovenkant van hun inhalator of uit de zijkanten van hun mond zien komen, dienen zij opnieuw te beginnen vanaf stap 3.

Patiënten moeten hun mond spoelen met water en dat uitspuwen en/of hun tanden poetsen na elke dosis van het geneesmiddel, om het risico op orofaryngeale candidiasis en heesheid tot een minimum te beperken.

Schoonmaken (ook uitgelegd in de patiëntenbijsluiter):

Uw inhalator moet minstens eenmaal per week schoongemaakt worden.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.

2. Haal het spuitbusje niet uit de plastic houder.

3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of tissue.

4. Plaats het beschermkapje over het mondstuk in de juiste richting. Dit vereist niet veel kracht, het kapje zou op zijn plaats vast moeten klikken.

PLAATS HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator nodig is. Patiënten dient geadviseerd te worden om hun inhalator voor gebruik bij het verlichten van een acute astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten mogen niet opgestart worden met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen tijdens een exacerbatie of bij een significante verslechtering of acute achteruitgang van hun astma.

Tijdens een behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen kunnen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan astma en exacerbaties optreden. Patiënten moeten worden verzocht de behandeling voort te zetten maar medisch advies in te winnen, indien de astmasymptomen niet onder controle blijven of verergeren na het opstarten van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen.

Een toenemende behoefte aan het gebruik van noodmedicatie (kortwerkende bronchodilatatoren), of een verminderde reactie op de noodmedicatie duidt op een verslechtering van de astmacontrole en patiënten dienen opnieuw geëvalueerd te worden door een arts.

Een plotselinge en toenemende verslechtering van de controle van astma is mogelijk levensbedreigend en de patiënt dient onmiddellijk te worden gezien door een arts. In deze situatie moet een verhoging van de dosis corticosteroïden in overweging worden genomen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, mag overwogen worden de dosis Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt opgevolgd naarmate de behandeling wordt afgebouwd. De laagste werkzame dosis van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen moet gebruikt worden (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen mag niet abrupt gestopt worden wegens het risico op exacerbatie. De dosering moet omlaag getitreerd worden onder toezicht van een arts.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroïden dient salmeterol/fluticasonpropionaat met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en schimmel-, virus- of andere infecties van de luchtwegen. Indien geïndiceerd moet meteen een geschikte behandeling worden gestart.

In zeldzame gevallen kan salmeterol/fluticasonpropionaat bij hoge therapeutische doses hartaritmie veroorzaken zoals bijv. supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een tijdelijke lichte daling van de kaliumserumspiegels. Salmeterol/fluticasonpropionaat moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of patiënten met een predispositie voor lage kaliumserumspiegels.

Zeer zelden werden toenames van de bloedglucosespiegels gemeld (zie rubriek 4.8) en hiermee dient rekening te worden gehouden, wanneer het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Zoals met andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich uit in onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na toediening. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en moeten onmiddellijk worden

behandeld. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen dient onmiddellijk te worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden ingesteld.

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met een β_2-agonist, zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn, werden gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling.

Systemische effecten kunnen optreden met alle inhalatiecorticosteroïden, vooral bij hoge doses voorgeschreven gedurende lange perioden. De kans dat deze effecten optreden is veel minder groot dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, afname van de minerale botdensiteit, 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 *Pediatrische patiënten* hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen en adolescenten). **Om die reden is het belangrijk dat de patiënt regelmatig onderzocht wordt en de dosis van het inhalatiecorticosteroïd verlaagd wordt tot de laagste dosis die astma doeltreffend onder controle houdt.**

Een langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroïden kan resulteren in bijnierschorssuppressie en een acute bijnieraanval. Zeer zeldzame gevallen van bijnierschorssuppressie en acute bijnieraanval werden eveneens beschreven met doses van fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1.000 microgram. Situaties, die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken, zijn o.a. trauma, operatie, infectie of elke snelle reductie in dosering. De symptomen die optreden zijn meestal vaag en kunnen o.a. zijn: anorexia, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Een bijkomende behandeling met systemische corticosteroïden moet worden overwogen tijdens perioden van stress of een electieve chirurgische ingreep.

Systemische absorptie van salmeterol en fluticasonpropionaat vindt grotendeels in de longen plaats. Daar het gebruik van een voorzetkamer samen met een dosisaerosol de in de long afgeleverde hoeveelheid geneesmiddel kan verhogen, dient opgemerkt te worden dat dit mogelijk zou kunnen leiden tot een verhoogd risico op systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

De voordelen van de behandeling met fluticasonpropionaat via inhalatie zou de behoefte aan orale corticosteroïden moeten minimaliseren, maar bij patiënten die overschakelen van orale corticosteroïden kan het risico blijven bestaan dat de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd onderdrukt is. Daarom dienen deze patiënten met zorg behandeld te worden en dient de bijnierschorsfunctie regelmatig gecontroleerd te worden. Mogelijk geldt dit risico ook voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doses corticosteroïden toegediend kregen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met dit risico op residuale onderdrukking in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroïden overwogen dient te worden. Het kan nodig zijn de mate van onderdrukking van de bijnierschorsfunctie door een specialist te laten beoordelen alvorens een electieve ingreep te 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 op systemische corticosteroïdbijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

In een 3 jaar durende studie bij patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD) die behandeld werden met een vaste combinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat toegediend via het salmeterol/fluticason inhalatiepoeder (Diskus/Accuhaler) werd in vergelijking met placebo een verhoogde incidentie van infecties van de lagere luchtwegen (vooral pneumonie en bronchitis) gemeld (zie rubriek 4.8). In een 3 jaar durende COPD-studie liepen oudere patiënten, patiënten met een lagere body mass index (< 25 kg/m^2) en patiënten met een zeer ernstige ziekte ($FEV_1 < 30$ % van de voorspelde waarde) het hoogste risico op pneumonie ongeacht hun behandeling. Artsen moeten bij COPD-patiënten waakzaam blijven voor de eventuele ontwikkeling van pneumonie en andere infecties

van de lagere luchtwegen omdat de klinische tekenen van zulke infecties en exacerbaties elkaar vaak overlappen. Indien een patiënt met ernstige COPD een pneumonie heeft doorgemaakt, moet de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen opnieuw beoordeeld worden. De veiligheid en werkzaamheid van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen werd niet aangetoond bij patiënten met COPD en daarom is Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van patiënten met COPD.

Gelijktijdig gebruik van systemische ketoconazol verhoogt significant de systemische blootstelling aan salmeterol. Dit kan aanleiding geven tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en palpitaties). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers moet daarom vermeden worden tenzij de voordelen belangrijker zijn dan het eventueel verhoogd risico op systemische bijwerkingen van een behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

Visusstoornis

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

Pediatrische patiënten

Vooral kinderen en adolescenten < 16 jaar die hoge doses fluticasonpropionaat innemen (gewoonlijk ≥ 1.000 microgram/dag), kunnen het risico lopen op systemische effecten. Systemische effecten kunnen optreden, vooral bij hoge doses voorgeschreven gedurende lange perioden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, acute adrenale crisis en groeivertraging bij kinderen en adolescenten en zeldzamer, een verscheidenheid aan psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er moet overwogen worden het kind of de adolescent te verwijzen naar een pediatrische longspecialist.

Een regelmatige controle van de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met een inhalatiecorticosteroïd wordt aanbevolen. **De dosis van het inhalatiecorticosteroïd dient verlaagd te worden tot de laagste dosis die astma doeltreffend onder controle houdt**.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of tegengaan. Zowel niet-selectieve als selectieve ß-blokkers dienen vermeden te worden bij astmapatiënten, tenzij er dwingende redenen zijn om ze te gebruiken. Een behandeling met β_2-agonisten kan mogelijk ernstige hypokaliëmie veroorzaken. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij ernstig acuut astma omdat dit effect versterkt kan worden door een gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere β-adrenerge bevattende geneesmiddelen 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 geneesmiddeleninteracties gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde 100 mg ritonavir (een zeer krachtige cytochroom CYP3A4 remmer) tweemaal per dag de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat met een veelvoud van honderd, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolserumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat plasmaspiegels wordt verwacht. Gevallen van het syndroom van Cushing en adrenerge suppressie werden gemeld. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische glucocorticoïdbijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogt de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150%. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol en cobicistat-bevattende middelen, en matig sterke CYP3A-remmers zoals erytromycine, wordt ook verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaat blootstelling 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 mg oraal eenmaal per dag) en salmeterol (50 microgram tweemaal per dag geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante toename van de plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van andere systemische effecten van een salmeterolbehandeling (bijv. een verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een salmeterol- of ketoconazolbehandeling alleen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, bloedglucose- en bloedkaliumgehaltes werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol zorgde niet voor een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol of een verhoging van de accumulatie van salmeterol in geval van herhaalde toediening.

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

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 mg oraal driemaal per dag) en salmeterol (50 microgram tweemaal per dag geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende 6 dagen, resulteerde in een kleine maar niet-statistisch significante toename van de salmeterolblootstelling (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erythromycine werd niet geassocieerd met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens in mensen. Uit dieronderzoek is echter geen effect van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid gebleken.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat de combinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van β_2-adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroïden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen aan zwangere vrouwen mag enkel overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

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

Borstvoeding

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

Onderzoeken hebben aangetoond dat salmeterol en fluticasonpropionaat en hun metabolieten in de melk van zogende ratten worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten te stoppen met ofwel de borstvoeding ofwel de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht die behoren bij elk van deze componenten. Er werden geen bijkomende bijwerkingen gemeld na gelijktijdige toediening van de twee componenten.
Bijwerkingen die werden geassocieerd met salmeterol/fluticasonpropionaat zijn hieronder beschreven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties werden verkregen uit data van klinische studies. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie bij placebo.

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis van de mond en keel	Vaak
	Pneumonie	Vaak [1,3]
	Bronchitis	Vaak [1,3]
	Oesofageale candidiasis	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	Soms
	Angio-oedeem (gewoonlijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem)	Zelden
	Respiratoire symptomen (dyspneu)	Soms
	Respiratoire symptomen (bronchospasmen)	Zelden
	Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken,	Zelden[4]

	Bijnierschorssuppressie, Groeivertraging bij kinderen en adolescenten, Afname van de minerale botdichtheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hyperglykemie	Vaak[3] Soms[4]
Psychische stoornissen	Angst Slaapstoornissen Gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (hoofdzakelijk bij kinderen) Depressie, agressie (hoofdzakelijk bij kinderen)	Soms Soms Zelden Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Zeer vaak[1] Soms
Oogaandoeningen	Cataract Glaucoom Wazig zien	Soms Zelden[4] Niet bekend[4]
Hartaandoeningen	Palpitaties Tachycardie Hartritmestoornissen (zoals 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	Contusies	Vaak[1,3]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen Traumatische fracturen Artralgie Myalgie	Vaak Vaak[1,3] Vaak Vaak

1. Vaak gerapporteerd in de placebogroep
2. Zeer vaak gerapporteerd in de placebogroep
3. Gerapporteerd over een periode van 3 jaar in een COPD-studie
4. Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met een β_2-agonist, zoals tremor, palpitaties en hoofdpijn, werden gemeld, maar zijn meestal tijdelijk en nemen af bij een regelmatige behandeling. Zoals met andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, wat zich uit in een onmiddellijke toename in piepende ademhaling en kortademigheid na toediening. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en moeten onmiddellijk worden behandeld. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen dient onmiddellijk te worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een andere therapie worden ingesteld.

Door de component fluticasonpropionaat kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en de keel en, zelden, van de oesophagus optreden. Zowel de heesheid als de candidiasis in de mond- en keel kunnen worden verlicht door de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen na gebruik van het product. Symptomatische candidiasis in de mond- en keel kan worden behandeld met topische antischimmelmiddelen, terwijl de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken betreffende overdosering met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen, hoewel hieronder gegevens worden verstrekt over overdosering met beide geneesmiddelen:

De tekenen en symptomen van een overdosis met salmeterol zijn duizeligheid, stijgingen van de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen gestaakt moet worden als gevolg van overdosering met de β-agonistcomponent van het geneesmiddel, dient een adequate alternatieve steroïdtherapie te worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen en daarom moeten de kaliumspiegels in het serum gecontroleerd worden. Kaliumsuppletie moet overwogen worden.

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

Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat: De bijnierreserve moet worden gecontroleerd en een behandeling met een systemisch corticosteroïd kan nodig zijn. Eens gestabiliseerd moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïd aan de aanbevolen dosering. Zie rubriek 4.4: risico op onderdrukking van de bijnieren.

Zowel in het geval van een acute als van een chronische overdosering met fluticasonpropionaat dient de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen te 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 corticosteroïden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica.
ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Salmeterol/Fluticason bevat salmeterol en fluticasonpropionaat die een verschillend werkingsmechanisme hebben.

De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven.

Salmeterol:

Salmeterol is een selectief langwerkende (12 uur) ß$_2$-adrenoreceptoragonist, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langer durende bronchodilatatie, die ten minste 12 uur aanhoudt, dan de conventionele kortwerkende ß$_2$-agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat, dat door middel van inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een glucocorticoïd-ontstekingsremmende werking in de longen, wat resulteert in een reductie van symptomen en exacerbaties van het astma, met minder bijwerkingen dan bij systemisch toegediende corticosteroïden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies met Salmeterol/Fluticason Inhalator bij astma

In een 12 maanden durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3.416 volwassenen en adolescenten met persisterend astma, werden de veiligheid en effectiviteit van Salmeterol/Fluticason Inhalator versus een inhalatiecorticosteroïd alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken om te bepalen of de doelstellingen van astma management haalbaar waren. Behandeling werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat ***Total control* (astma totaal onder controle) werd verkregen of totdat de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmacontrole bereikten met Salmeterol/Fluticason Inhalator dan patiënten behandeld met ICS alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroïddosis.

**Well-controlled asthma* (astma goed onder controle) werd sneller bereikt met Salmeterol/Fluticason Inhalator dan met alleen ICS. De behandelingsduur voor 50% van de patiënten om de eerste individuele *well-controlled* week te bereiken was 16 dagen voor Salmeterol/Fluticason Inhalator vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroïd-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *well-controlled* week 16 dagen in de Salmeterol/Fluticason Inhalator behandeling vergeleken met 23 dagen volgend op de behandeling met ICS.

De samenvatting van de studieresultaten toonde aan:

Percentage patiënten dat * *Well Controlled* (WC) en ***Totally Controlled* (TC) astma bereikte in 12 maanden				
Pre-studie behandeling	**salmeterol/fluticason propionaat**		**fluticasonpropionaat**	
	WC	**TC**	**WC**	**TC**
Geen ICS (alleen SABA)	78%	50%	70%	40%
Lage ICS dosering (≤ 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%

**Well-controlled asthma* (astma goed onder 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 voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die aanpassing van medicatie afdwongen.

****Total control of asthma** (astma totaal onder controle): geen symptomen, geen SABA-gebruik, groter dan of gelijk aan 80% van voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die aanpassing van medicatie afdwongen.

De resultaten van deze studie suggereren dat Salmeterol/Fluticason Inhalator 50/100 microgram tweemaal daags in overweging kan worden genomen als initiële onderhoudstherapie bij patiënten met matig, persisterend astma, voor wie een snelle controle van astma essentieel wordt geacht (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallelle groepsstudie bij 318 patiënten ≥ 18 jaar met persisterend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en de verdraagbaarheid na toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) Salmeterol/Fluticason Inhalator geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterkte Salmeterol/Fluticason Inhalator tot maximaal 14 dagen in vergelijking tot 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 inhalatiecorticosteroïden (bijv. orale candidiasis; 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid; 2 [2%] versus 4 [2%]). Er moet rekening worden gehouden met de kleine toename van β-agonist-gerelateerde bijwerkingen als een verdubbeling van de dosis Salmeterol en Fluticason-inhalatiesuspensie onder druk door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende kortdurende behandeling (tot 14 dagen) met inhalatiecorticosteroïden nodig hebben.

Astma

De 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 werd geëvalueerd van salmeterol in vergelijking met placebo toegevoegd aan de gebruikelijke therapie bij volwassen en adolescente proefpersonen.
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 corticosteroïden en slechts 47% van de personen meldde ICS-gebruik bij de start van de deelname.

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

Er zijn 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 pediatrische personen van 4-11 jaar (VESTRI onderzoek). Voor beide onderzoeken hadden de geïncludeerde personen milde 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 corticosteroïden nodig waren of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege astma waarvoor systemische corticosteroïden 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 Hazard ratio (95% BI)	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 een astma-exacerbatie	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% BI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrische patiënten
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 is niet opgezet om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

In een 12 weken durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n=428] werd salmeterol/fluticasonpropionaat Diskus (50/100 microgram, tweemaal daags één inhalatie) vergeleken met salmeterol/fluticasonpropionaat MDI (25/50 microgram, tweemaal daags twee inhalaties). De gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline in de gemiddelde uitgeademde piekflow in de ochtend in weken 1-12 bedroeg 37,7 l/min in de Diskus-groep en 38,6 l/min in de MDI-groep. Er werden ook verbeteringen waargenomen in beide behandelgroepen op noodmedicatie en symptoomvrije dagen en nachten.

Een dubbelblind, multicenter onderzoek van 8 weken werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van salmeterol/fluticasonpropionaat dosisinhalator (25/50 microgram, 1 of

2 inhalaties tweemaal per dag) versus fluticasonpropionaat (50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal per dag) bij Japanse pediatrische patiënten (van 6 maanden tot 4 jaar oud) met infantiele bronchiale astma. Respectievelijk negenennegentig procent (148/150) en vijfennegentig procent (142/150) van de gerandomiseerde patiënten die met salmeterol/fluticasonpropionaat danwel fluticasonpropionaat werden behandeld, hebben de dubbelblinde fase van het onderzoek voltooid. De veiligheid van een langdurige behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat dosisinhalator (25/50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal per dag) werd geëvalueerd in een open label verlenging van de behandelperiode met 16 weken. Drieënnegentig procent (268/288) heeft de verlenging van de behandelperiode voltooid. Het onderzoek haalde het primaire werkzaamheidseindpunt gemiddelde verandering t.o.v. baseline van de totale astmaklachtenscore (dubbelblinde periode) niet. Er werd geen statistisch significante superioriteit van salmeterol/fluticasonpropionaat ten opzichte van fluticasonpropionaat aangetoond (95% BI [-2,47; 0,54], p=0,206). Er werden geen duidelijke verschillen gezien in het veiligheidsprofiel tussen salmeterol/fluticasonpropionaat en fluticasonpropionaat alleen (8 weekse dubbelblinde periode); bovendien werden er geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd tijdens de toediening van salmeterol/fluticasonpropionaat in de open label verlenging van de behandelperiode met 16 weken. Echter, de gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn ontoereikend om de balans werkzaamheid/risico's van salmeterol/fluticasonpropionaat bij kinderen jonger dan 4 jaar oud vast te stellen.

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 is 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 5.362 in het eerste trimester aan geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) blootgestelde zwangerschappen, zijn 131 gediagnosticeerde MCMs geïdentificeerd; 1.612 (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 15.840 zwangerschappen die niet waren blootgesteld aan astmabehandelingen in de General Practice Research Database (2,8 MCM gebeurtenissen per 100 zwangerschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Salmeterol:

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

Fluticasonpropionaat:

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers varieert tussen ongeveer 5 en 11% van de nominale doses afhankelijk van het gebruikte inhalatiesysteem. Bij patiënten met astma is een lagere systemische blootstelling aan geïnhaleerde 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 doorgeslikt 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 dosis.
De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekarakteriseerd door hoge plasmaklaring (1.150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.
De plasma-eiwitbinding bedraagt 91%.
Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisering naar een inactieve carbonzuurmetaboliet, door het chromosoom P450-enzym CYP3A4.
In de feces zijn ook andere, niet geïdentificeerde metabolieten gevonden.

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

Pediatrische patiënten:

Het effect van 21 dagen behandeling met Salmeterol/Fluticason MDI 25/50 microgram (2 inhalaties tweemaal daags met of zonder voorzetkamer) of met Salmeterol/Fluticason DPI (Diskus) 50/100 microgram (1 inhalatie tweemaal daags) is onderzocht bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar oud met een milde vorm van astma. De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was vergelijkbaar voor de Salmeterol/Fluticason MDI met voorzetkamer (107 pg uur/ml [95% BI: 45,7, 252,2]) en Salmeterol/Fluticason DPI (Diskus) (138 pg uur/ml [95% BI: 69,3, 273,2]), maar lager voor de Salmeterol/Fluticason MDI (24 pg uur/ml [95% BI: 9,6, 60,2]). De systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor de Salmeterol/Fluticason MDI, de Salmeterol/Fluticason MDI met voorzetkamer en de Salmeterol/Fluticason DPI (Diskus) (met 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]).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige veiligheidsbedenkingen voor menselijk gebruik die voortkwamen uit dierstudies met afzonderlijk toegediende salmeterol en fluticasonpropionaat waren effecten die verband hielden met overmatige farmacologische werking.

Uit reproductiestudies bij dieren is gebleken dat glucocorticosteroïden misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, misvormingen van het skelet). Deze dierexperimentele resultaten lijken echter niet relevant te zijn voor de mens, bij de aanbevolen doseringen. Dierstudies met salmeterol hebben alleen bij hoge blootstellingsniveaus embryo-foetale toxiciteit aangetoond. Na gelijktijdige toediening is bij ratten een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige ossificatie van het achterhoofd waargenomen bij doseringen die geassocieerd worden met bekende door glucocorticosteroïd geïnduceerde abnormaliteiten.

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

Van het CFK-vrije drijfgas, norfluraan, is aangetoond dat het geen toxisch effect heeft bij zeer hoge dampconcentraties, veel hoger dan de concentraties die waarschijnlijk door patiënten worden ervaren, bij een groot aantal diersoorten die dagelijks gedurende een periode van twee jaar werden blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Drijfgas: norfluraan (HFA 134a).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/50 microgram/dosis aërosol, suspensie: 2 jaar
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/125 microgram/dosis aërosol, suspensie: 2 jaar
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/250 microgram/dosis aërosol, suspensie: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25ºC.
Het spuitbusje bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C, beschermen tegen direct zonlicht. Het spuitbusje niet doorboren of verbranden, ook niet wanneer het leeg lijkt.
Zoals met de meeste geneesmiddelen voor inhalatie in een spuitbusje, kan de therapeutische werking van het geneesmiddel afnemen wanneer het spuitbusje koud is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De suspensie zit in een spuitbusje van aluminium-legering, dat wordt afgesloten door middel van een doseerventiel.

25 microgram/50 microgram: De spuitbusjes zijn geplaatst in plastic actuators (inhalators) met een verstuiveropening die zijn voorzien van lilakleurige stofkapjes.
25 microgram/125 microgram: De spuitbusjes zijn geplaatst in plastic actuators (inhalators) met een verstuiveropening die zijn voorzien van paarskleurige stofkapjes.
25 microgram/250 microgram: De spuitbusjes zijn geplaatst in plastic actuators (inhalators) met een verstuiveropening die zijn voorzien van violetkleurige stofkapjes.

Eén spuitbusje levert 120 inhalaties.

Elke productverpakking bevat 1 inhalator x 120 inhalaties per inhalator.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/50 microgram/dosis aërosol, suspensie:
RVG 132784
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/125 microgram/dosis aërosol, suspensie:

RVG 132785
Salmeterol/Fluticasonpropionaat Allgen 25 microgram/250 microgram/dosis aërosol, suspensie:
RVG 132786

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2024
Datum van laatste verlenging: 22 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 21 juni 2026