

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serevent 50 Diskus, inhalatiepoeder 50 microgram/dosis, voorverdeeld

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke dosis Serevent bevat:

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat). Dit komt overeen met 50 microgram salmeterol per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### **Astma**

Serevent is geïndiceerd voor de regelmatige symptomatische aanvullende behandeling van reversibele luchtwegobstructie bij patiënten met astma, waaronder patiënten met nachtelijk astma die met inhalatiecorticosteroiden in overeenstemming met de huidige behandelrichtlijnen de astma niet onder controle hebben.

Serevent is eveneens geïndiceerd ter voorkoming van inspanningsastma.

#### **Chronische obstructieve longziekte (COPD)**

Serevent is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische obstructieve longziekte.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Serevent Diskus is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie.

Serevent Diskus moet regelmatig worden gebruikt. De volledige voordelen van de behandeling worden zichtbaar na verschillende doseringen van het geneesmiddel. Omdat er bijwerkingen geassocieerd worden met overmatige dosering van deze geneesmiddelenklasse, mag de dosering of toedieningsfrequentie alleen worden verhoogd op medisch advies.

De aanbevolen dosering is als volgt:

#### **Astma**

*Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:*

Tweemaal daags een inhalatie van 50 microgram salmeterol.

Astmapatiënten met een ernstiger luchtwegobstructie kunnen baat hebben bij tweemaal daags tot twee inhalaties met 50 microgram salmeterol.

*Pediatrische patiënten van 4 jaar en ouder:*

Tweemaal daags een inhalatie van 50 microgram salmeterol.

*Pediatrische patiënten jonger dan 4 jaar:*

Serevent Diskus wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan vier jaar aangezien er onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid zijn.

## **COPD**

*Volwassenen:* Tweemaal daags een inhalatie van 50 microgram salmeterol.  
*Pediatrische patiënten:* Er is geen relevante indicatie voor gebruik van Serevent Diskus bij pediatrische patiënten.

### *Speciale patiëntgroepen:*

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Serevent bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

### ***Instructies voor gebruik***

Patiënten moeten zorgvuldig worden voorgelicht over het juiste gebruik van hun Diskus (zie bijsluiter).

Door het hendeltje naar achteren te duwen is de Diskus klaar voor gebruik. Het mondstuk moet in de mond geplaatst worden en omsloten worden met de lippen. De dosering kan nu geïnhaald worden, waarna de Diskus kan worden gesloten.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

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

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapgewijs behandelingsschema.

Serevent is niet geschikt (en is niet voldoende effectief) voor initiële behandeling van astma.

Serevent is geen vervanging van orale of inhalatiecorticosteroiden bij astma. Het gebruik van salmeterol is een aanvulling hierop. De astmapatiënt moet worden gewaarschuwd niet te stoppen met de steroïdenbehandeling en deze niet te verminderen zonder medisch advies, zelfs als hij/zij zich beter voelt door de behandeling met salmeterol.

Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders om de symptomen van astma te verminderen, duidt op een verslechtering van de controle over de astma. In dit geval moet de patiënt geïnstrueerd worden medisch advies te vragen. Hoewel Serevent in de behandeling kan worden toegevoegd als corticosteroiden per inhalatie onvoldoende controle van astmasymptomen geven, moet de behandeling van patiënten niet met Serevent worden begonnen tijdens een acute ernstige exacerbatie van astma of als er sprake is van een significant verslechterend of acuut achteruitgaande astma.

Tijdens behandeling met Serevent kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen voorkomen. De patiënt moet worden verzocht met de medicatie door te gaan en voor medisch advies een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle kunnen worden gebracht of erger worden nadat met Serevent werd gestart.

Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet met spoed medisch worden beoordeeld. Een behandeling met een hogere dosis corticosteroid moet worden overwogen. Onder deze omstandigheden is het dagelijks controleren van de peakflow raadzaam. Als onderhoudsbehandeling van astma moet Serevent worden toegediend in combinatie met inhalatie- of orale corticosteroiden. Langwerkende luchtwegverwijders mogen niet de enige of belangrijkste behandeling zijn bij de onderhoudsbehandeling van astma (zie rubriek 4.1).

Als astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Serevent geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Serevent moet worden gebruikt.

### Paradoxe bronchospasmen

Net als met andere inhalatiebehandelingen kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijk toenemende piepende ademhaling en een daling van peak expiratory flow rate (PEFR) na toediening. Deze toestand moet onmiddellijk worden behandeld met een snelwerkende inhalatie luchtwegverwijder. Het gebruik van Serevent Diskus moet onmiddellijk worden beëindigd, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling worden toegepast (zie rubriek 4.8). De farmacologische bijwerkingen van behandeling met bèta-2-agonisten, zoals tremor, subjectieve hartkloppingen en hoofdpijn zijn gemeld, maar deze zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling (zie rubriek 4.8).

### Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten, zoals toegenomen systolische bloeddruk en hartfrequentie worden in zeldzame gevallen waargenomen bij alle sympathicomimetische geneesmiddelen, vooral bij hogere dan therapeutische doseringen. Daarom moet salmeterol met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

### Thyreotoxicose

Serevent moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose.

### Bloedglucosespiegels

Verhoogde bloedglucosespiegels (zie rubriek 4.8) zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven aan patiënten met diabetes mellitus in hun medische voorgeschiedenis.

### Hypokaliëmie

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta-2-agonisten. Uiterste voorzichtigheid is raadzaam bij acuut ernstige astma omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie en door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. De serumkaliumspiegels moeten in dergelijke situaties in de gaten worden gehouden.

### Luchtweggerelateerde problemen

Resultaten van een grote klinische studie (de Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) wezen erop dat het risico op ernstige luchtweggerelateerde problemen of overlijden bij Afro-Amerikaanse patiënten groter is met salmeterol dan met placebo (zie rubriek 5.1).

Het is onbekend of dit te wijten is aan farmacogenetische factoren of andere oorzaken. Patiënten met negroïd-Afrikaanse of Afro-Caribische voorouders moet daarom worden verzocht door te gaan met de medicatie en voor medisch advies een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden tijdens het gebruik van Serevent.

### Ketoconazol

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico van systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

### Inhalatietechniek

De patiënt moet worden geïnformeerd over het gebruik van de Diskus en zijn/haar techniek moet worden gecontroleerd om optimale afgifte van het geneesmiddel in de longen te garanderen.

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

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of neutraliseren. Zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers dienen te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken.

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta-2-agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij acuut ernstig astma, omdat dit effect kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

#### Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 milligram oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) 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 (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met alleen een salmeterol- of ketoconazolbehandeling (zie rubriek 4.4).

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

De gelijktijdige toediening van ketoconazol moet vermeden 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-remmers (bijv. itraconazol, telithromycine, ritonavir).

#### Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erythromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen, resulteerde in een kleine maar 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**

#### Zwangerschap

Een gemiddeld aantal klinische gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1.000 uitkomsten van zwangerschappen) laat geen misvormingen of feto-/neonatale toxiciteit van de salmeterol zien. Onderzoek bij dieren heeft geen aanwijzing gegeven van direct of indirect schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit met uitzondering van enige schadelijke effecten op de foetus, bewezen bij zeer hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het aan te bevelen om het gebruik van Serevent tijdens de zwangerschap te vermijden.

#### Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van salmeterol in de moedermelk aangetoond. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Een beslissing om de borstvoeding te discontinueren of om de therapie met Serevent te discontinueren of om hiervan af te zien, moet genomen worden na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), inclusief geïsoleerde meldingen. Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van gegevens van klinische trials. De incidentie bij placebo werd buiten beschouwing gelaten. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen worden over het algemeen vastgesteld aan de hand van spontane postmarketing gegevens. De volgende frequenties zijn schattingen bij de standaarddosering van tweemaal daags 50 microgram. Frequenties bij de hogere dosering van tweemaal daags 100 microgram werden waar van toepassing ook in aanmerking genomen.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:</i>	
	<i>Huiduitslag (jeuk en roodheid)</i>	<i>soms</i>
	<i>Anafylactische reacties, waaronder oedeem en angio-oedeem, bronchospasmen en anafylactische shock</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Hypokaliëmie</i>	<i>zelden</i>
	<i>Hyperglykemie</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Nervositeit</i>	<i>soms</i>
	<i>Slapeloosheid</i>	<i>zelden</i>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Hoofdpijn (zie rubriek 4.4)</i>	<i>vaak</i>
	<i>Tremor (zie rubriek 4.4)</i>	<i>vaak</i>
	<i>Duizeligheid</i>	<i>zelden</i>
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>Hartkloppingen (zie rubriek 4.4)</i>	<i>vaak</i>
	<i>Tachycardie</i>	<i>soms</i>
	<i>Hartritmestoornissen (waaronder atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Orofaryngeale irritatie</i>	<i>zeer zelden</i>
	<i>Paradoxe bronchospasmen (zie rubriek 4.4)</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	<i>Misselijkheid</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	<i>Spierkrampen</i>	<i>vaak</i>
	<i>Artralgie</i>	<i>zeer zelden</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Niet-specifieke pijn op de borst</i>	<i>zeer zelden</i>

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen en tekenen

De tekenen en symptomen van een salmeterol-overdosis zijn typerend voor een overmatige bèta-2-adrenerge stimulatie en omvatten duizeligheid, toenames in de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Daarnaast kan hypokaliëmie optreden, vandaar dat de serumkaliumspiegels regelmatig moeten worden gecontroleerd. Het vervangen van het kalium moet worden overwogen.

### Behandeling

Indien een overdosering optreedt, moet de patiënt een ondersteunende behandeling krijgen met de benodigde controle. De verdere behandeling moet op klinische geleide plaatsvinden of zoals aanbevolen door het nationale vergiftigingscentrum, indien aanwezig.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonisten, ATC-code: R03AC12

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) bèta-2-adrenoreceptoragonist met een lange zijketen die zich bindt aan de exo-site van de receptor.

Deze farmacologische eigenschappen van salmeterol bieden een effectievere bescherming tegen luchtwegvernauwing veroorzaakt door histamine en ze produceren een langere periode van luchtwegverwijding (die ongeveer 12 uur duurt) dan de aanbevolen doseringen traditionele kortwerkende bèta-2-agonisten. Bij mensen remt salmeterol de vroege- en late-fasereactie op geïnhaleerd allergeen; de laatstgenoemde houdt gedurende 30 uur na één dosering aan als het luchtwegverwijdend effect niet langer merkbaar is. Eén enkele dosering salmeterol verzwakt de bronchiale hyperresponsiviteit. Deze eigenschappen geven aan, dat salmeterol een extra niet-luchtwegverwijdende werking heeft, echter de volledige klinische significantie is nog niet geheel duidelijk. Het mechanisme verschilt van het anti-inflammatoire effect van corticosteroiden, waardoor de behandeling hiermee niet moet worden beëindigd of verlaagd als salmeterol wordt voorgeschreven.

Salmeterol is onderzocht voor de behandeling van aandoeningen die worden geassocieerd met COPD en er is aangetoond dat het de symptomen, longfunctie en kwaliteit van leven verbetert.

Klinische studies bij astma

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

SMART was een multi-centre, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle onderzoeksgroepen, met een studieduur van 28 weken, die in de VS werd uitgevoerd. Ter aanvulling op de gebruikelijke astmamedicatie werden 13.176 patiënten gerandomiseerd voor salmeterol (tweemaal daags 50 microgram) en 13.179 voor placebo. Patiënten met astma werden in de studie opgenomen als ze 12 jaar of ouder waren, en astmamedicatie gebruikten (behalve LABA). De basale waarde voor inhalatiecorticosteroiden- (ICS) gebruik aan het begin van de studie werd genoteerd, echter dit was gedurende de studie niet vereist. Het primaire eindpunt in SMART was het aantal patiënten dat overleed aan luchtweg-gerelateerde problemen gecombineerd met het aantal patiënten met luchtweg-gerelateerde levensbedreigende ervaringen.

De voornaamste resultaten van SMART: het primaire eindpunt

Patiëntengroep	Aantal primaire eindpunt-gebeurtenissen/aantal patiënten		Relatief Risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)
Patiënten met steroïden per inhalatie	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Afro-Amerikaanse patiënten</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Risico is vet afgedrukt bij statistische significantie op 95% betrouwbaarheidsniveau)

De voornaamste resultaten van SMART: basale waarde voor het gebruik van steroïd per inhalatie: secundaire eindpunten

	Aantal secundaire eindpunt-gebeurtenissen/aantal patiënten		Relatief Risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Luchtweggerelateerde overlijdens			
Patiënten met steroïden per inhalatie	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
Astma-gerelateerde overlijdens of patiënten met levensbedreigende ervaringen			
Patiënten met steroïden per inhalatie	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
Astma-gerelateerde overlijdens			
Patiënten met steroïden per inhalatie	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Patiënten die geen steroïden per inhalatie gebruikten	9/7.049	0/7.041	*

(\* = kon niet worden berekend vanwege geen gebeurtenissen in de placebogroep. Risico is vet afgedrukt bij statistische significantie op 95%-niveau. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel waren statistisch significant bij analyse van de gehele populatie). De gecombineerde secundaire eindpunten van overlijden ongeacht de oorzaak, of levensbedreigende ervaringen, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak bereikten geen statistische significantie bij analyse in de gehele populatie.

Klinische studies met Serevent bij COPD

TORCH-studie

TORCH was een drie jaar durende studie om het effect te meten van een behandeling met Seretide Diskus 50/500 microgram tweemaal daags, salmeterol Diskus 50 microgram daags, 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus tweemaal daags of placebo op totale mortaliteit bij COPD-patiënten. COPD-patiënten met een FEV<sub>1</sub> basaalwaarde < 60% van de voorspelde normale longfunctie (vóór het gebruik van een luchtwegverwijder), werden gerandomiseerd voor dubbelblinde medicatie. Gedurende de studie was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere corticosteroïden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig toegediende

systemische corticosteroïden. Overleving na drie jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht het stoppen van de studiemedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na drie jaar voor Seretide vs. placebo.

	<b>Placebo</b> N = 1.524	<b>Salmeterol 50</b> N = 1.521	<b>FP 500</b> N = 1.534	<b>Seretide 50/500</b> N = 1.533
Totale mortaliteit na drie jaar				
Aantal overlijdens (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico vs placebo (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,897 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Relatief risico Seretide 50/500 vs componenten (BI's) p-waarde	n.v.t.	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	n.v.t.

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interimanalyses van de primaire effectiviteit vergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rokers

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na drie jaar bij personen die werden behandeld met Seretide; deze trend bereikte echter het statistische significantieniveau  $p \leq 0,05$  niet. Het percentage patiënten dat overleed binnen drie jaar door COPD-gerelateerde oorzaken was 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor Seretide.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matig tot ernstige exacerbaties per jaar met Seretide significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de Seretide-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 matig tot ernstige exacerbaties (95% BI: 19% - 31%;  $p < 0,001$ ) in vergelijking met placebo, 12% reductie in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% - 19%,  $p = 0,002$ ) en 9% reductie in vergelijking met FP (95% BI: 1% - 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol en FP reduceerden significant de incidentie van exacerbaties in vergelijking met placebo met respectievelijk 15% (95% BI: 7% - 22%;  $p < 0,001$ ) en 18% (95% BI: 11% - 24%;  $p < 0,001$ ).

In vergelijking met placebo was de gezondheid-gerelateerde kwaliteit-van-leven, zoals gemeten met de 'St. George Respiratory Questionnaire' (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor Seretide vergeleken met placebo was dit - 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 driejaars voorspelling 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 Seretide (Relatief risico voor Seretide vs placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 - 2,01,  $p < 0,001$ ). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; het aantal doden tijdens behandeling, dat primair aan pneumonie werd toegekend, was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol-groep, 13 voor FP en 8 voor Seretide.

Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP, en 6,3% Seretide); Het Relatief Risico voor Seretide vs. placebo: 1,22 (95% BI: 0,87 - 1,72,  $p = 0,248$ ).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen. 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 geïnhalerde dosering worden bereikt.

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

De enige resultaten bij experimentele onderzoeken met dieren met relevantie voor klinisch gebruik waren de effecten geassocieerd met overmatige farmacologische activiteit.

Bij reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken met salmeterolxinafoaat waren er geen effecten bij ratten. Bij konijnen kwam typische bèta-2-agonist embryofetale toxiciteit (gespleten gehemelte, vroegtijdig openen van de oogleden, sternale fusie en een afgenomen ossificatiesnelheid bij de frontale craniale botten) voor bij hoge blootstellingsniveau's (ongeveer 20 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosering bij mensen op basis van de vergelijking van AUC's).

Salmeterolxinafoaat was negatief bij verschillende standaardonderzoeken naar genotoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose (bevat melkeiwit)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren op een droge plaats.

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

De Serevent Diskus bevat een blisterstrip (een voorgevormde PVC-gecoate basis met afstripbaar aluminium) met 60 afzonderlijk verpakte doses van inhalatiepoedermix van salmeterolxinafoaat en lactose. De strip zit in een speciaal ontworpen plastic inhalatieapparaat (Diskus).

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

De Diskus bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt.

Het cijfer op de teller van de Diskus geeft aan hoeveel doses er nog over zijn.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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**

GlaxoSmithKline BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort

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

RVG 18150

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 1996.  
Datum van laatste verlenging: 17 juli 2016

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de opmaak: 9 december 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).