1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seretide Diskus 50 microgram/100 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Seretide Diskus 50 microgram/250 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Seretide Diskus 50 microgram/500 microgram/dosis - inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke inhalatie geeft een toegediende dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 47 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 92, 231 of 460 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een voorverdeelde dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 100, 250 of 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke toegediende dosis bevat tot 12,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Voorgevormd plastic inhalatieapparaat dat een foliestrip bevat met 28 of 60 regelmatig verdeelde blistervakjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Seretide is geïndiceerd voor de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2-agonist en inhalatiesteroïd) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroïd per inhalatie en een kortwerkende β_2-agonist, die "indien nodig" wordt gebruikt

of

- bij patiënten, die al onder controle zijn met een corticosteroïd en een langwerkende β_2-agonist per inhalatie

N.B.: De Seretide 50 microgram/100 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma.

Chronische obstructieve longziekten (COPD)

Seretide is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD (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 Seretide Diskus 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 Seretide optimaal blijft en uitsluitend na advies van de arts gewijzigd wordt.

Patiënten moeten de sterkte van Seretide krijgen die de juiste 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 corticosteroïd te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

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 corticosteroïd per inhalatie overwogen worden.

Als alternatief kunnen patiënten, die een langwerkende β_2-agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Seretide 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 toediening ’s morgens wordt aanbevolen als de patiënt een voorgeschiedenis heeft van vooral symptomen overdag.

Een korte proefperiode met Seretide kan overwogen worden als startonderhoudstherapie bij volwassenen en adolescenten met matig, persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijks 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 inhalatiesteroïd. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met fluticasonpropionaat per inhalatie bij gebruik als start-onderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Seretide is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij mild astma. Seretide

50 microgram/100 microgram is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstig astma; het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstig astma eerst de geschikte dosering inhalatiecorticosteroïd 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 Seretide Diskus bij kinderen is tweemaal daags 100 microgram.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Seretide bij kinderen onder de 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 Seretide bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

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

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

Seretide Diskus is niet bestemd voor de behandeling van acute 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 Seretide 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 Seretide. 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 Seretide 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 toenemende 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 Seretide geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Seretide 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 Seretide.

De behandeling met Seretide 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 Seretide 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 Seretide bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen, atriumfibrilleren en een milde voorbijgaande reductie in serumkalium geven. Seretide 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 Seretide wordt voorgeschreven aan patiënten met een diabetes mellitus voorgeschiedenis.

Paradoxale 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. Seretide Diskus moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet met een andere therapie worden begonnen.

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.

Hulpstoffen

Seretide bevat per dosis tot maximaal 12,5 milligram lactosemonohydraat. Deze hoeveelheid zal normaal gesproken geen problemen geven bij patiënten met een overgevoeligheid voor lactose. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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 geringer dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn Cushing's syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, 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 reden belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en dat de dosering van het geïnhaleerd corticosteroïd wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij controle gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosering corticosteroïd per inhalatie kan resulteren in onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden is onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval beschreven bij doses van fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1.000 microgram. Situaties die mogelijk een acute bijnieraanval 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, hypoglykemie 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 bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroïden zijn behandeld, kan de bijnierschorsfunctie gedurende langere tijd onderdrukt zijn. 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-remmers (zie rubriek 4.5).

<u>Pneumonie bij patiënten met COPD</u>

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden 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 corticosteroïdproducten 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 ernstig 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-remmers dient daarom te worden vermeden, tenzij de voordelen van de salmeterolbehandeling 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 zien 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 (≥ 1.000 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's syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, 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 en agressie. Er moet worden overwogen het kind of de adolescent door te verwijzen naar een pediatrisch specialist longziekten.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β-Adrenerge blokkers kunnen de effecten van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Gelijktijdig gebruik van Seretide met zowel niet-selectieve als selectieve β-blokkers dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met β2-agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden in geval 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 100 mg tweemaal daags (een zeer krachtige cytochroom-CYP3A4-remmer) 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's syndroom en adrenerge suppressie zijn beschreven. De combinatie dient te worden

vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico van systemische glucocorticoïdbijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde 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 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 bloedkaliumgehaltes 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-remmers (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 1.000 zwangerschapsuitkomsten) blijkt geen misvorming of feto/neonatale toxiciteit gerelateerd aan Seretide. Uit dierenonderzoeken is reproductietoxiciteit na toediening van β_2-adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroïden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Seretide door zwangere vrouwen kan alleen worden overwogen als het verwachte nut 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 Seretide wordt gestaakt 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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Seretide salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht die behoren bij elk van deze twee componenten. Het vóórkomen 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: ≥ 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 zijn verkregen uit klinische onderzoeksgegevens. De indicentie bij placebo is hierin niet meegenomen.

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiasis van mond en keel	vaak
	pneumonie (bij COPD-patiënten)	vaak[1,3,5]
	bronchitis	vaak[1,3]
	slokdarmcandidiasis	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidreacties met de volgende verschijnselen:	
	overgevoeligheidsreacties van de huid	soms
	angio-oedeem (gewoonlijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem)	zelden
	respiratoire symptomen (dyspnoe)	soms

	respiratoire symptomen (bronchospasmen) anafylactische reacties inclusief anafylactische shock	zelden zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, Cushingoïde verschijnselen, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid	zelden[4]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypokaliëmie hyperglykemie	vaak[3] soms[4]
Psychische stoornissen	angst slaapstoornissen gedragsveranderingen, inclusief psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen) depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	soms soms zelden niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn tremor	zeer vaak[1] soms
Oogaandoeningen	cataract glaucoom wazig zien	soms zelden[4] niet bekend[4]
Hartaandoeningen	palpitaties tachycardie hartaritmieën (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) atriumfibrilleren angina pectoris	soms soms zelden soms soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	nasofaryngitis keelirritatie heesheid/dysfonie sinusitis paradoxale bronchospasmen	zeer vaak[2,3] vaak vaak vaak[1,3] zelden[4]
Huid- en onderhuidaandoeningen	kneuzingen	vaak[1,3]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkrampen facturen veroorzaakt door traumata artralgie myalgie	vaak vaak[1,3] vaak 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 ß$_2$-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 Seretide Diskus moet onmiddellijk worden gestaakt, 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 het gebruik van Seretide 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 Seretide Diskus kan worden voortgezet.

Pediatrische 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, 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 gevallen van overdosering van Seretide in het klinisch onderzoek gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met één van de 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 Seretide moet worden onderbroken door een overdosering van de β-agonist component van het geneesmiddel, dan moet een adequate alternatieve corticosteroïdtherapie worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen, vandaar dat de serumkaliumgehaltes 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 bijnierschorsfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, aangezien de bijnierschorsfunctie binnen enkele dagen herstelt. Dit verloop kan door het meten van de plasmacortisolspiegel worden gecontroleerd.

Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat: de bijnierschorsreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroïd kan noodzakelijk zijn.

Wanneer dit is vastgesteld, moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroïd in de aanbevolen dosering worden voortgezet. Zie rubriek 4.4: risico van bijnierschorssuppressie.

Bij zowel gevallen van acute als van chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet de behandeling met Seretide 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

Seretide bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben. De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven.

Salmeterol:
Salmeterol is een selectief langwerkend (12 uur) ß$_2$-adrenoreceptoragonist, 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 ß$_2$-agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:
Fluticasonpropionaat, dat per inhalatie in de aanbevolen dosering wordt toegediend, heeft een ontstekingsremmende glucocorticosteroïdwerking in de longen. Dit 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 Seretide 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 werkzaamheid van Seretide versus een inhalatiecorticosteroïd 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 Seretide dan patiënten behandeld met ICS alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroïddosis.

*Well controlled asthma** (Goede Astma Controle) werd sneller bereikt met Seretide dan met alleen ICS. De behandelingstijd voor 50% van de patiënten om de eerste individuele *well controlled* week te bereiken was 16 dagen voor Seretide vergeleken met 37 dagen voor ICS-groep. In de subgroep van steroïd-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *well controlled* week 16 dagen in de Seretidebehandeling 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 (≤ 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 Seretide 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 (≥ 18 jaar) met persisterend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en de verdraagbaarheid na toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) Seretide geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterkte Seretide 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 inhalatiecorticosteroïden (bijv. orale candidiasis; 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid; 2 [2%] versus 4 [2%]). Indien verdubbeling van de dosering Seretide door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende korte termijn (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroïdentherapie vereisen, moet een lichte toename in β-agonist gerelateerde bijwerkingen worden meegewogen.

Klinische studies met Seretide bij COPD

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags Seretide Diskus 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol Diskus 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus of placebo vast te stellen. COPD-patiënten met een FEV_1 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 corticosteroïden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroïden. 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 Seretide vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	**Salmeterol 50 N = 1.521**	**FP 500 N = 1.534**	**Seretide 50/500 N = 1.533**
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.	0,897 (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 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 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 Seretide, 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 Seretide.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matig tot ernstige exacerbaties per jaar met Seretide-behandeling significant gereduceerd (gemiddeld 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 matige 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 exacerbatie-incidentie 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 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 Seretide 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 Seretide (Relatief risico voor Seretide versus 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 werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 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 versus placebo is: 1,22, 95% BI: 0,87 – 1,72, p = 0,248.

Placebo-gecontroleerde klinische studies toonden aan dat het regelmatig gebruik van Seretide 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 parallele groepen waarin het effect van Seretide 50/250 microgram bd (een dosering die in Europa niet is geregistreerd voor de behandeling van COPD) werd vergeleken met salmeterol 50 microgram bd op het jaarlijks voorkomen van matige/ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD met een FEV_1 lager dan 50% voorspeld en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties zijn gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met oraal gebruikte corticosteroïden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname noodzakelijk was.

De studies hadden een vier weken durende inloopperiode; 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/FP 50/250 (totale ITT n = 776) of salmeterol (totale ITT n=778). Voor de inloop staakten 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 corticosteroïden 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 Seretide 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 corticosteroïden vereiste en de predoserings ochtend FEV_1) lieten zien dat Seretide 50/250 bd significant gunstiger was dan salmeterol. De bijwerkingenprofielen waren vergelijkbaar met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de Seretide 50/250 microgram bd groep vergeleken met salmeterol. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met Seretide 50/250 microgram bd lijkt van vergelijkbare grootte als de incidentie die werd gerapporteerd na de behandeling met Seretide 50/500 bd 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 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 hazardratio (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 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 corticosteroïden 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 urinecortisolexcretie. Er waren geen andere veschillen in 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 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

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 is 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 (1.150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.

Plasma-eiwitbinding is 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. Andere niet-geïdentificeerde metabolieten 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 metabolieten. Het grootste gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden via de feces als metabolieten 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 Seretide 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 fluticasonpropionaat Diskus 100	kinderen (4 – 11jr)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
salmeterol/ fluticasonpropionaat Diskus 50/100 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 Seretide Inhalator 25/50 microgram (tweemaal daags 2 inhalaties met of zonder een voorzetkamer) of Seretide 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 Seretide Inhalator, Seretide Inhalator met voorzetkamer en Seretide 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 Seretide Inhalator met voorzetkamer (107 pg uur/ml [95% BI: 45,7, 252,2]) en Seretide Diskus (138 pg uur/ml [95% BI: 69,3, 273,2]), maar lager voor Seretide 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, skelet-malformaties) na toediening van glucocorticosteroïden. 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 glucocorticosteroïd-abnormaliteiten.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstof: lactosemonohydraat (die melkeiwitten bevat)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blisterstrip (een voorgevormde PVC-gecoate basis met afstripbaar aluminium). De strip zit in een speciaal ontworpen paars plastic inhalatieapparaat.

Seretide Diskus is beschikbaar in verpakkingen van:
1 x 28 doses of
1 x 60 doses of
2 x 60 doses of
3 x 60 doses of
10 x 60 doses

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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. Raadpleeg de bijsluiter voor uitgebreide gebruiksinstructies.

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

Seretide Diskus 50 microgram/100 microgram/dosis –inhalatiepoeder, voorverdeeld	RVG 23529
Seretide Diskus 50 microgram/250 microgram/dosis –inhalatiepoeder, voorverdeeld	RVG 23530
Seretide Diskus 50 microgram/500 microgram/dosis –inhalatiepoeder, voorverdeeld	RVG 23531

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 1999
Datum van laatste verlenging: 7 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 23 juli 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.