

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seretide 25/50 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 25 microgram/50 microgram/dosis.

Seretide 25/125 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 25 microgram/125 microgram/dosis.

Seretide 25/250 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 25 microgram/250 microgram/dosis.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis (de dosis die het doseerventiel verlaat) bevat:

25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 50, 125 of 250 microgram fluticasonpropionaat.

Dit komt overeen met 21 microgram salmeterol en 44, 110 en 220 microgram fluticasonpropionaat afgifte door de inhalator (toegediende dosis).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.

Het spuitbusje bevat een witte tot gebroken witte suspensie.

De spuitbusjes zijn geplaatst in paarse plastic houders met een vernevelend mondstuk dat is voorzien van een beschermkapje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

of

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wijze van toediening: inhalatie.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat Seretide Inhalator 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. **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 corticosteroid 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.

Patiënten moeten de sterkte van Seretide krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat, aangepast aan de ernst van hun aandoening. Let op: de Seretide 25 microgram/50 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma. In het geval dat een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten de aanbevolen doseringen liggen, dienen de gepaste doseringen van de β_2 -agonist en/of het corticosteroid te worden voorgeschreven.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat of

Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 125 microgram fluticasonpropionaat of

Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Een korte proefperiode met Seretide kan overwogen worden als start-onderhoudstherapie 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 twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat. Zodra het astma onder controle is, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiesteroid. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met fluticasonpropionaat per inhalatie bij gebruik als start-onderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalatiecorticosteroiden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. Seretide is niet bedoeld als start-onderhoudstherapie bij milde astma. Seretide 25 microgram/50 microgram is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstige astma; het wordt aanbevolen bij patiënten met ernstige astma eerst de geschikte dosering inhalatiecorticosteroid vast te stellen voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 4 jaar en ouder:

Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat.

De maximum toegestane dosering van fluticasonpropionaat geleverd door Seretide Inhalator bij kinderen is tweemaal daags 100 microgram.

De veiligheid en werkzaamheid van Seretide Inhalator 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 inhalator met voorzetkamer wordt aangeraden 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. Een recent klinisch onderzoek

heeft aangetoond dat pediatrie patiënten die een inhalator met voorzetkamer gebruiken een blootstellingsniveau bereikten dat vergelijkbaar was met volwassenen die geen voorzetkamer gebruikten en met pediatrie patiënten die een Diskus gebruikten. Dit bevestigt dat de voorzetkamers compenseren voor een slechte inhalatietechniek (zie rubriek 5.2).

De Volumatic voorzetkamer kan worden gebruikt (afhankelijk van de Nationale Richtlijnen). Patiënten moeten worden geïnstrueerd over correct gebruik en zorg voor hun inhalator en voorzetkamer en hun techniek moet worden gecontroleerd om een optimale afgifte van de geïnhalerde medicatie in de longen te verzekeren. **Patiënten moeten hetzelfde merk voorzetkamer blijven gebruiken, omdat het wisselen van voorzetkamers kan resulteren in veranderingen in de dosis die in de longen wordt afgeleverd (zie rubriek 4.4).**

De introductie of verandering van een voorzetkamer moet altijd worden gevolgd door opnieuw een titratie naar de laagst effectieve dosis.

Speciale patiëntengroepen:

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een gestoorde nierfunctie aan te passen. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Seretide bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Instructies voor gebruik:

Patiënten moeten geïnstrueerd worden over het juiste gebruik van hun inhalator (zie bijsluiters). 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 beschermkapje te knijpen en vervolgens de inhalator goed te schudden en de inhalator rechtop te houden tussen vingers en duim met de duim eronder en pufjes in de lucht te spuiten totdat de teller 120 aangeeft, om te kijken of de inhalator functioneert. De inhalator moet worden geschud kort voordat er een pufje wordt genomen. Indien de inhalator een week of langer niet is gebruikt, dan moet het beschermkapje van het mondstuk verwijderd worden en moet de patiënt de inhalator goed schudden en twee pufjes in de lucht spuiten. Elke keer dat de inhalator wordt gebruikt neemt het nummer op de teller met 1 af.

Gebruik van de Inhalator:

1. De patiënt moet het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door de zijkanten zachtjes in te drukken
2. De patiënt moet de binnen- en buitenkant van de inhalator inclusief het mondstuk controleren op de aanwezigheid van losse voorwerpen
3. De patiënt dient de inhalator goed te schudden om er zeker van te zijn dat elk los voorwerp is verwijderd en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig is gemengd
4. De patiënt moet de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim met de duim eronder, achter het mondstuk
5. De patiënt moet eerst goed uitademen en dan het mondstuk in de mond plaatsen tussen de tanden en de lippen er omheen sluiten. Instrueer de patiënt om niet op het mondstuk te bijten
6. Direct nadat de patiënt begint met inademen door de mond, moet de patiënt krachtig op de top van de inhalator drukken om een pufje Seretide in de mond te spuiten, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen
7. Terwijl de patiënt de adem inhoudt, verwijdert hij/zij de inhalator van de mond en haalt de vinger van de top van de inhalator af. De patiënt moet de adem inhouden zolang dat zonder veel moeite kan
8. Om een tweede inhalatie te nemen, moet de patiënt de inhalator rechtop houden en een halve minuut wachten voordat stappen 3 tot en met 7 kunnen worden herhaald
9. Na gebruik moet de patiënt altijd weer meteen het beschermkapje van het mondstuk op de juiste manier terug over het mondstuk plaatsen door stevig op het beschermkapje te drukken

tot dit op zijn plaats klikt. Hiervoor is geen grote kracht nodig en het beschermkapje zal op zijn plaats klikken

BELANGRIJK:

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

Patiënten moeten hun mond goed met water spoelen en dit uitspugen en/of hun tanden poetsen na elke dosis medicatie, om zo het risico op orofaryngeale candidiasis en heesheid te minimaliseren.

Patiënten moeten aan vervanging gaan denken zodra de teller het getal 020 aangeeft. Wanneer alle aanbevolen pufjes zijn gebruikt, zal de teller bij 000 stoppen. Vervang de inhalator wanneer de teller 000 aangeeft.

Patiënten mogen nooit proberen de cijfers op de teller te veranderen of de teller van het spuitbusje losmaken. De stand van de teller kan niet worden veranderd en de teller is permanent bevestigd aan het spuitbusje.

Schoonmaken van de Inhalator (staat ook nauwkeurig beschreven in de bijsluiters):

De inhalator moet minstens eenmaal per week schoongemaakt worden.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk
2. Haal het spuitbusje niet uit de plastic houder tijdens het schoonmaken of tussendoor
3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of een droog tissue
4. Plaats het beschermkapje over het mondstuk terug op de juiste manier. Hiervoor is geen stevige kracht nodig en het beschermkapje zal op zijn plaats 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 hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Seretide Inhalator is niet bestemd voor de behandeling van acute symptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. Het wordt de patiënten aangeraden hun inhalator voor het verlichten van een acute 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 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 voor Seretide moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Seretide mag niet plotseling worden gestaakt vanwege het risico op exacerbaties. De behandeling moet omlaag getitreerd worden onder toezicht van een arts.

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.

Zelden kan Seretide bij hoge therapeutische doseringen hartritme stoornissen 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 hartritme stoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot lage waarden van serumkalium.

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.

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 bronchusverwijderaar en moeten direct worden behandeld. Seretide Inhalator moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt 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.

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, bijnierschorsuppressie, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie onder het hiernavolgend subkopje *Pediatrie 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 de dosering van het geïnhaleerd corticosteroïd wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij astmacontrole gewaarborgd blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met hoge dosering van corticosteroïd per inhalatie kan resulteren in onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden is onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en 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 in 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 corticosteroid nodig is.

Systemische absorptie van salmeterol en fluticasonpropionaat vindt grotendeels door de longen plaats. Het gebruik van een inhalator met voorzetkamer kan de aflevering van deze geneesmiddelen aan de longen doen toenemen. Opgemerkt moet worden dat dit mogelijk kan leiden tot een toename in het risico op systemische bijwerkingen.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroiden minimaal zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroiden 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 voor patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met hoge doseringen corticosteroiden toegediend kregen, kunnen dit risico lopen. Er dient altijd rekening te worden gehouden met het risico van residuale onderdrukking van de bijnierschorsfunctie in noodsituaties en perioden van stress, waarbij een passende behandeling met corticosteroiden 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 corticosteroidbijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met Chronische Obstructieve Pulmonaire Ziekte (COPD), die in een 3 jaar durende studie salmeterol en fluticasonpropionaat als vaste dosiscombinatie toegediend via de Diskus kregen, werd in vergelijking met placebo een verhoogde incidentie gemeld van lage luchtweginfecties (in het bijzonder pneumonie en bronchitis) (zie rubriek 4.8). In een 3 jaar durende COPD-studie was het risico op pneumonie het grootst bij oudere patiënten met een lagere Body Mass Index ($<25 \text{ kg/m}^2$) en patiënten met zeer ernstige ziekte ($\text{FEV}_1 < 30\%$ van voorspeld) ongeacht de soort behandeling. Bij COPD-patiënten is voortdurende oplettendheid van artsen op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie en andere lage luchtweginfecties geboden, aangezien de klinische symptomen van zulke infecties en exacerbaties vaak overlappen. Als een patiënt met ernstig COPD een pneumonie heeft doorgemaakt, moet de behandeling met Seretide opnieuw worden geëvalueerd. De veiligheid en werkzaamheid van de Seretide Inhalator is niet vastgesteld bij patiënten met COPD en daarom is Seretide Inhalator niet geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van patiënten met COPD.

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 corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten < 16 jaar die 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, bijnierschorsuppressie, acute adrenale crisis en groeiachterstand bij kinderen en adolescenten en in zeldzamere gevallen 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 corticosteroid krijgen, regelmatig te volgen. **De dosering van een geïnhaleerd corticosteroid moet worden verlaagd tot de laagste dosering waarmee het astma effectief onder controle kan worden gebracht.**

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β -Adrenerge blokkers kunnen de effecten van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Patiënten met astma moeten het gelijktijdig gebruik van Seretide met zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers vermijden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met β_2 -agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden 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 geneesmiddeleninteracties 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 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 corticosteroidbijwerkingen; in dit geval moeten patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroidbijwerkingen.

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 de salmeterolbehandeling (bijvoorbeeld 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 bloedkaliumgehalten werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde niet de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol en verhoogde niet de accumulatie van salmeterol bij herhaalde dosering.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol dient vermeden te worden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van de salmeterolbehandeling. Er is waarschijnlijk een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-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 foeto/neonatale toxiciteit gerelateerd aan Seretide. Uit dierenonderzoeken is reproductietoxiciteit na toediening van β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden 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 Inhalator 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: $\geq 1/10$

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

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

Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ 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	vaak ^{1,3}
	bronchitis	vaak ^{1,3}
	slokdarmcandidiasis	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties 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)	zelden
	anafylactische reacties inclusief anafylactische shock	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	vaak ³
	hyperglykemie	soms ⁴
Psychische stoornissen	angst	soms
	slaapstoornissen	soms
	gedragsveranderingen, inclusief	zelden

	psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	
	depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak ¹
	tremor	soms
Oogaandoeningen	cataract	soms
	glaucoom	zelden ⁴
	wazig zien	niet bekend ⁴
Hartaandoeningen	palpitaties	soms
	tachycardie	soms
	hartaritmieën (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	zelden
	atriumfibrilleren	soms
	angina pectoris	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	nasofaryngitis	zeer vaak ^{2,3}
	keelirritatie	vaak
	heesheid/dysfonie	vaak
	sinusitis	vaak ^{1,3}
	paradoxale bronchospasmen	zelden ⁴
Huid- en onderhuidaandoeningen	kneuzingen	vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	spierkrampen	vaak
	fracturen veroorzaakt door traumata	vaak ^{1,3}
	artralgie	vaak
	myalgie	vaak

¹ Bij placebo gerapporteerd als vaak

² Bij placebo gerapporteerd als zeer vaak

³ Gedurende 3 jaar gerapporteerd in een COPD-studie

⁴ Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Zoals bij andere geïnhaleerde behandelingen kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename in piepen en kortademigheid na gebruik. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van de Seretide Inhalator moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien noodzakelijk, moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Door de fluticasonpropionaat 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 Inhalator 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 corticosteroidtherapie worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen, vandaar dat de serumkaliumgehalten gecontroleerd moeten worden. Kaliumsuppletie moet worden overwogen.

Acute overdosering: acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de therapeutische dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de 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 geïnhaled fluticasonpropionaat: de bijnierschorsreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroid kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is vastgesteld moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroid 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 corticosteroiden 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) β -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 β_2 -agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies met 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 effectiviteit van Seretide versus een inhalatiecorticosteroid alleen (fluticasonpropionaat) vergeleken. Dit om te bepalen of de doelstellingen van astma management haalbaar waren. 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 corticosteroiddosis.

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

De samenvatting van de studieresultaten toonde aan:

Percentage patiënten dat * Well Controlled (WC) en **Totally Controlled (TC) Asthma bereikte in 12 maanden				
Pre-studie 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 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 parallele groepstudie 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 inhalatiecorticosteroiden (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) inhalatiecorticosteroidetherapie vereisen, moet een lichte toename in β -agonist gerelateerde bijwerkingen worden meegewogen.

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 corticosteroiden 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 corticosteroiden nodig waren of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege astma waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren).

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleen (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleen (n = 3.101)
Samengesteld eindpunt (astma-gerelateerde ziekenhuisopname, endotracheale intubatie of overlijden)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP hazardratio (95% 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 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 Inhalator (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 inhalatorgroep. Er werden ook verbeteringen waargenomen in beide behandelarmen 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 pediatrie patiënten (van 6 maanden tot 4 jaar oud) met infantiele bronchiale astma. Respectievelijk negenenegentig procent (148/150) en vijfenegentig 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 astmaklachtscore (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 geïnhaled 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 geïnhalede corticosteroiden (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 waargenomen bij afzonderlijke toediening van beide geneesmiddelen. Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten afzonderlijk 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 tot 11% van de nominale doses afhankelijk van het gebruikte inhalatiesysteem. Bij patiënten met astma 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 presystemisch 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 carbonzuurmetabooliet, door het chromosoom P450-enzym CYP3A4. Andere, niet geïdentificeerde metaboolieten zijn ook gevonden in de feces.

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

Pediatrische patiënten

Het effect van 21 dagen behandeling met Seretide Inhalator 25/50 microgram (2 inhalaties tweemaal daags met of zonder voorzetkamer) of Seretide Diskus 50/100 microgram (1 inhalatie tweemaal daags) is bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar oud met een milde vorm van astma onderzocht. De systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat was vergelijkbaar voor de 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 de Seretide Inhalator (24 pg uur/ml [95% BI: 9,6, 60,2]). Systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor de Seretide Inhalator, de Seretide Inhalator met voorzetkamer en de Seretide 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 toxicologische effecten gezien in dierstudies met salmeterol en fluticasonpropionaat (apart gegeven), die relevant kunnen zijn voor humaan gebruik, zijn effecten geassocieerd met een overmatige farmacologische werking.

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

Het is aangetoond dat het CFK-vrije drijfgas, norfluraan, geen toxische effecten heeft bij een breed gebied van diersoorten, dagelijks blootgesteld, gedurende een periode van twee jaar. Hierbij gingen de dampconcentraties de concentraties, die waarschijnlijk door patiënten zullen worden ervaren, ver te boven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Drijfgas: norfluraan (HFA 134a)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Spuitbusje onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C, beschermen tegen direct zonlicht. Het spuitbusje niet openen, doorboren of verbranden, ook niet als het spuitbusje leeg lijkt.

Zoals met de meeste inhalatieproducten in een aërosol (die onder druk staat), 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 8 ml spuitbusje dat van binnen is voorzien van een dun laagje aluminiumlegering en dat is afgesloten door middel van een doseerventiel. Het spuitbusje is geplaatst in een paarse plastic houder met een vernevelend mondstuk dat is voorzien van een beschermkapje. Het spuitbusje heeft een teller, die aangeeft hoeveel inhalaties van het geneesmiddel nog over zijn. Het nummer wordt getoond door een venster in de achterkant van de plastic houder. Het spuitbusje bevat 120 inhalaties.

De inhalators zijn leverbaar in kartonnen verpakkingen met:

IA Removal of Pack Size

1 inhalator x 120 inhalaties, of
2 inhalators x 120 inhalaties, of
3 inhalators x 120 inhalaties

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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 25/50 Inhalator CFK-vrij	RVG 25865
Seretide 25/125 Inhalator CFK-vrij	RVG 25866
Seretide 25/250 Inhalator CFK-vrij	RVG 25867

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2001.
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 6 september 2023

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