

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol Inhalator BFN 25 microgram/dosis, aërosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis Salmeterol Inhalator BFN 25 microgram/dosis bevat:
25 microgram salmeterol (als xinafoaat) (afgemeten dosis).

Dit komt overeen met 21 microgram salmeterol (als xinafoaat) afgifte door het spuitbusje (toegediende dosis)

.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie

Het aluminium spuitbusje, in een groene houder, bevat een witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als regelmatige symptomatische aanvullende behandeling van reversibele luchtwegobstructie bij patiënten met astma, waaronder patiënten met nachtelijk astma, die met inhalatiecorticosteroiden in overeenstemming met de huidige behandelrichtlijnen de astma niet onder controle hebben. Voor de behandeling van chronische obstructieve longziekte (COPD). Ter voorkoming van inspanningsastma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Salmeterol Inhalator BFN 25 microgram/dosis is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie.

Salmeterol Inhalator BFN 25 microgram/dosis moet regelmatig worden gebruikt. De volledige voordelen van de behandeling worden zichtbaar na verschillende doseringen van het geneesmiddel. Omdat er bijwerkingen geassocieerd worden met overmatige dosering van deze geneesmiddelenklasse, mag de dosering of toedieningsfrequentie alleen worden verhoogd op medisch advies.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Tweemaal daags 2 inhalaties van 25 microgram salmeterol.

Astmapatiënten met een ernstiger luchtwegobstructie kunnen baat hebben bij tweemaal daags tot 4 inhalaties met 25 microgram salmeterol.

Kinderen van 4 jaar en ouder

Tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol.

Kinderen jonger dan 4 jaar:

Salmeterol Inhalator BFN wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan vier jaar als gevolg van onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

COPD

Volwassenen: Tweemaal daags 2 inhalaties van 25 microgram salmeterol.

Kinderen: Er is geen relevante indicatie voor gebruik van Salmeterol Inhalator BFN bij kinderen.

Speciale patiëntgroepen:

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

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK:

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

1. De patiënt moet het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door voorzichtig in de zijkanten van het beschermkapje te knijpen.
2. De patiënt moet de binnen- en buitenkant van de inhalator inclusief het mondstuk controleren op de aanwezigheid van losse voorwerpen.
3. De patiënt moet de inhalator goed schudden om er zeker van te zijn dat elk los voorwerp is verwijderd en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig is gemengd. Als de inhalator voor de eerste keer wordt gebruikt of als deze een week niet is gebruikt, moet de patiënt één pufje in de lucht spuiten om te controleren of de inhalator werkt.
4. De patiënt moet de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim, met de duim onderaan, achter het mondstuk.
5. De patiënt moet zo ver als mogelijk en comfortabel is, uitademen en vervolgens het mondstuk in de mond plaatsen tussen hun tanden en de lippen er omheen sluiten. De patiënt moet worden verteld dat hij/zij niet op het mondstuk moet bijten.
6. Meteen na starten van het inademen door de mond moet de patiënt de inhalator indrukken om een pufje salmeterol in de mond te spuiten, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen.
7. Terwijl de patiënt de adem inhoudt moet hij/zij de inhalator uit de mond nemen en de vinger van de inhalator halen. De patiënt moet zo lang als mogelijk en comfortabel is de adem inhouden.
8. Als de patiënt nog een pufje neemt moet hij/zij de inhalator rechtop houden en ongeveer een halve minuut wachten en vervolgens stappen 3 tot 7 herhalen.
9. Na gebruik moet de patiënt altijd het beschermkapje op het mondstuk plaatsen om stof en pluisjes tegen te houden.
10. De patiënt moet het beschermkapje van het mondstuk terugplaatsen door stevig op het kapje te drukken tot dit op zijn plaats klikt.

Belangrijk:

De patiënt moet de stappen 5, 6 en 7 niet overhaasten. Het is belangrijk dat de patiënt zo langzaam mogelijk inademt vóór gebruik van de inhalator.

De patiënt moet de eerste paar keren oefenen voor de spiegel. Als de patiënt "mist" ziet verschijnen uit de bovenkant van inhalator of bij de zijkant van de mond, moet hij/zij opnieuw beginnen vanaf stap 2.

Salmeterol Inhalator BFN moet samen met een Volumatic voorzetkamer worden gebruikt door patiënten die het moeilijk vinden de aërosolinhalatiedoseringen te synchroniseren met het inademen, wat vaak het geval is bij kinderen en ouderen.

Schoonmaken van de Inhalator:

De inhalator moet ten minste eenmaal per week worden gereinigd door:

1. Het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen.
2. De binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder af te vegen met een droge doek of een droog tissue.
3. Het beschermkapje van het mondstuk terug te plaatsen.

Het spuitbusje mag bij het reinigen van de inhalator niet worden verwijderd uit de plastic houder.

DE PATIËNT MAG HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER DOMPELEN.

4.3 Contra-indicaties

Salmeterol Inhalator BFN is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor salmeterolxinafoaat of de hulpstof (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapgewijs behandelingsschema, waarbij de respons van de patiënt klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd dient te worden.

Salmeterol is niet geschikt (en is niet voldoende effectief) als initiële behandeling van astma.

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

Salmeterol mag niet worden gebruikt voor het behandelen van acute astmasymptomen, waarvoor een snel- en kortwerkende inhalatie luchtwegverwijder is vereist. De patiënt moet worden geadviseerd het geneesmiddel dat wordt gebruikt voor verlichting van acute astmasymptomen te allen tijde bij zich te hebben.

Toenemend gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders om de symptomen van astma te verminderen, duidt op een verslechtering van de controle over de astma. De patiënt moet worden geïnstrueerd medisch advies te vragen, als de behandeling met kortwerkende luchtwegverwijders minder effectief wordt of als er meer inhalaties nodig zijn dan gewoonlijk. In dit geval moet de patiënt worden beoordeeld en moet een sterkere anti-inflammatoire behandeling (bijv. hogere doseringen inhalatiecorticosteroïden of een kuur van orale corticosteroïden) worden overwogen. Ernstige exacerbaties van astma moeten worden behandeld op de gebruikelijke manier.

Hoewel Salmeterol in de behandeling kan worden toegevoegd, als corticosteroiden per inhalatie onvoldoende controle van astmasymptomen geven, moet de behandeling van patiënten niet met Salmeterol worden begonnen tijdens een acute ernstige exacerbatie van astma of als er sprake is van een significant verslechterend of acuut achteruitgaand astma.

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

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

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

Salmeterol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyrotoxicose.

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

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

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

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

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

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

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

Aangezien systemische absorptie grotendeels door de longen plaatsvindt, kan het gebruik van inhalator met voorzetkamer de afgifte van het geneesmiddel in de longen veranderen. Let op, dit kan mogelijk leiden tot

een toename van het risico op systemische bijwerkingen waardoor aanpassing van de dosering noodzakelijk kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 milligram oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram 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 (bijv. 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 bloed-kaliumgehalten 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 (bijv. 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 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 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens (minder dan 300 uitkomsten van zwangerschappen) over het gebruik van salmeterol bij zwangere vrouwen.

Onderzoek bij dieren heeft geen aanwijzing gegeven van direct of indirect schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit met uitzondering van enige schadelijke effecten op de foetus, bewezen bij zeer hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

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

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van salmeterol in de melk aangetoond. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Een beslissing om de borstvoeding te discontinueren of om de therapie met salmeterol te discontinueren of om hiervan af te zien, moet genomen worden na afweging van het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Onderzoek naar HFA-134a toonde geen effecten op de vruchtbaarheid en lactatie van een volwassen rat en de twee daaropvolgende generaties of op de foetale ontwikkeling van ratten of konijnen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief geïsoleerde meldingen. Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van gegevens van klinische trials. De incidentie bij placebo werd buiten beschouwing gelaten. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van spontane postmarketing gegevens.

De volgende frequenties zijn schattingen bij de standaarddosering van tweemaal daags 50 microgram. Frequenties bij de hogere dosering van tweemaal daags 100 microgram werden (indien van toepassing) ook in aanmerking genomen.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Bijwerking</i>	<i>Frequentie</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:</i> <i>Huiduitslag (jeuk en roodheid)</i> <i>Anafylactische reacties, waaronder oedeem en angio-oedeem, bronchospasmen en anafylactische shock</i>	<i>Soms</i> <i>Zeer zelden</i>
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Hypokaliëmie</i> <i>Hyperglykemie</i>	<i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i>
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Nervositeit</i> <i>Slapeloosheid</i>	<i>Soms</i> <i>Zelden</i>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Hoofdpijn</i> <i>Tremor</i> <i>Duizeligheid</i>	<i>Vaak</i> <i>Vaak</i> <i>Zelden</i>
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>Hartkloppingen</i> <i>Tachycardie</i> <i>Hartritmestoornissen (waaronder atriale fibrillatie, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)</i>	<i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Zeer zelden</i>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Orofaryngeale irritatie</i> <i>Paradoxale bronchospasmen</i>	<i>Zeer zelden</i> <i>Zeer zelden</i>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	<i>Misselijkheid</i>	<i>Zeer zelden</i>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	<i>Spierspasmen</i> <i>Artralgie</i>	<i>Vaak</i> <i>Zeer zelden</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Niet-specifieke pijn op de borst</i>	<i>Zeer zelden</i>

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met bèta-2-agonisten, zoals tremor, hoofdpijn en hartkloppingen zijn gemeld, maar deze zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling. Tremor en tachycardie komen vaker voor als de doseringen hoger zijn dan tweemaal daags 50 microgram.

Net als met andere inhalatiebehandelingen kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijk toenemende piepende ademhaling en een daling van peak expiratory flow rate (PEFR) na toediening. Deze toestand moet onmiddellijk worden behandeld met een snelwerkende inhalatie luchtwegverwijder. Het gebruik van Salmeterol Inhalator BFN moet onmiddellijk worden beëindigd, de

patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden toegepast (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De tekenen en symptomen van een salmeterol overdosis zijn duizeligheid, toenames in de systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. De geprefereerde antidota zijn cardioselectieve bètablokkers, die met de uiterste voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen.

Daarnaast kan hypokaliëmie optreden en daarom moeten de serumkaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd. Het aanvullen van kalium moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve β_2 -adrenoreceptoragonisten

ATC-code: R03AC12

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

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

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

Klinische studies bij astma

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

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

De voornaamste resultaten van SMART: het primaire eindpunt

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

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

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

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

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

Klinische studies bij COPD

TORCH studie

TORCH was een drie jaar durende studie om het effect te meten van de behandeling met Seretide Diskus 50/500 microgram tweemaal daags, salmeterol Diskus 50 microgram tweemaal daags, 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus tweemaal daags of placebo op totale mortaliteit bij COPD-patiënten. COPD-patiënten met een FEV₁ basaalwaarde < 60% van de voorspelde normale longfunctie (vóór het gebruik van een luchtwegverwijder), werden gerandomiseerd voor dubbelblinde medicatie. Gedurende de studie was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van

andere corticosteroiden per inhalatie, langwerkende luchtwegverwijders en langdurig toegediende systemische corticosteroiden. Overleving na drie jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht het stoppen van de studiemedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na drie jaar voor Seretide vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Seretide 50/500 N = 1.533
Totale mortaliteit na drie jaar				
Aantal overlijdens (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico vs placebo (BI's) p-waarde	nvt	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	nvt	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	nvt

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

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

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matig tot ernstige exacerbaties per jaar bij behandeling met Seretide significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de Seretide groep is 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterol-groep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dit kan worden vertaald naar een 25% reductie in de incidentie van matig tot ernstige exacerbaties (95% BI: 19% - 31%; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo, 12% reductie in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% - 19%, $p = 0,002$) en 9% reductie in vergelijking met FP (95% BI: 1% - 16%, $p = 0,024$). Salmeterol en FP reduceerden significant de incidentie van exacerbaties in vergelijking met placebo met respectievelijk 15% (95% BI: 7% - 22%; $p < 0,001$) en 18% (95% BI: 11% - 24%; $p < 0,001$).

In vergelijking met placebo was de gezondheid gerelateerde kwaliteit-van-leven, zoals gemeten met de 'St. George Respiratory Questionnaire' (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende 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 deze -2,2 eenheden ($p < 0,001$) en vergeleken met FP was deze -1,2 eenheden ($p = 0,017$). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte driejaars voorspelling voor het krijgen van een pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor Seretide (Relatief risico voor Seretide vs placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 - 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; het aantal doden tijdens behandeling, dat primair aan pneumonie werd toegekend, was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol-groep, 13 voor FP en 8 voor Seretide.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen. Plasmaspiegels zijn dus niet gerelateerd aan het therapeutisch effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege

de technische problemen bij het bepalen van de zeer lage (ongeveer 200 picogram/ ml of minder) plasmaspiegels die na een geïnhalerde dosering worden bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Salmeterolxinafoaat was negatief bij verschillende standaardonderzoeken naar genotoxiciteit.

Van het CFK-vrije drijfgas, norfluraan, is aangetoond dat het geen toxisch effect heeft bij zeer hoge dampconcentraties, ver boven de concentraties die ooit door patiënten worden ervaren. Dit is gemeten bij een breed bereik aan diersoorten, die dagelijks gedurende periodes tot twee jaar werden blootgesteld, die geen effecten op de voortplanting of de embryofetale ontwikkeling vertoonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan (HFA 134a), een hydrofluoroalkaan (chloorfluorkoolstofvrij) drijfgas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Druk het beschermkapje van het mondstuk stevig aan zodat het in zijn positie klikt.

Bewaren beneden 30°C.

Spuitbusje onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C. Niet lek prikken, breken of verbranden, ook niet als het spuitbusje duidelijk leeg is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De suspensie zit in een 8 ml spuitbusje dat van binnen bekleed is met een laagje aluminium en dat is afgesloten door middel van een ventiel. De spuitbusjes worden in plastic houders geplaatst met een mondstuk met een stofkapje. Een spuitbusje bevat 120 inhalatiedoseringen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Baggerman Farmanet N.V.
Meidoorn 43
5665 AS Geldrop
Nederland

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

Salmeterol Inhalator BFN 25 microgram/dosis, aërosol, suspensie RVG 103068

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

24 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.5: 26 oktober 2011

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