

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 50 microgram/500 microgram inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afzonderlijke inhalatie geeft een toegediende dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 43 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 432 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met een vooraf afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke toegediende dosis bevat ongeveer 13 milligram 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 60 regelmatig verdeelde blistervakjes. Elke blisterverpakking bevat een voorverdeelde dosis wit tot gebroken wit inhalatiepoeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 -agonist en inhalatiecorticosteroid) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten van wie de aandoening onvoldoende onder controle is met corticosteroiden per inhalatie en een kortwerkende β_2 -agonist, die “indien nodig” wordt gebruikt
- of
- bij patiënten van wie de aandoening al afdoende onder controle is met de inhalatie van zowel corticosteroid als langwerkende β_2 -agonist.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een FEV₁ < 60 % van de voorspelde normale waarde (prebronchodilator) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen, ondanks regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten moeten erop worden gewezen dat Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 kan de dosering voor patiënten die een langwerkende β_2 -agonist nodig hebben, worden getitreerd naar Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 corticosteroid 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 500 microgram fluticasonpropionaat.

Een korte proefperiode met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 inhalatiecorticosteroid. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met de inhalatie van alleen fluticasonpropionaat bij gebruik als startonderhoudstherapie 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.

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij mild astma. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 inhalatiecorticosteroid vast te stellen, voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

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 verminderde nierfunctie aan te passen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

Inhalatie.

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec moet op de juiste wijze worden gebruikt om een effectieve behandeling te bereiken. Alle patiënten moeten het advies krijgen om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de aanwijzingen voor gebruik, zoals beschreven in de bijsluiter, te volgen. Alle patiënten moeten door de voorschrijvende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden getraind hoe zij Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec moeten gebruiken, vooral wanneer ze deze inhalator voor het eerst gebruiken. Dit is om te verzekeren dat ze begrijpen hoe ze de inhalator op de juiste wijze moeten gebruiken.

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec volgt drie eenvoudige stappen, die hieronder worden beschreven:

1. De inhalator wordt geopend door de rode veiligheidsvergrendeling omlaag te drukken en gebruiksklaar gemaakt door de paarse (voor de 50/500 microgram sterkte) dop van het mondstuk te schuiven tot een 'klik' hoorbaar is.
2. De patiënt moet eerst uitademen. Het mondstuk dient in de mond geplaatst te worden en omsloten te worden met de lippen. De dosis kan nu geïnhaleerd worden via de inhalator door constant en diep in te ademen. De inhalator wordt vervolgens uit de mond genomen en de patiënt moet de adem ongeveer 10 seconden inhouden, of zolang als comfortabel is.
3. De patiënt moet dan worden verteld om rustig uit te ademen en de dop van de inhalator terug te schuiven totdat een 'klik' hoorbaar is.

Patiënten moeten ook het advies krijgen om hun mond nadien met water te spoelen en het water uit te spugen, en/of na het inhaleren de tanden te poetsen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is niet bestemd voor de behandeling van acute astmasymptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijderer nodig is. De patiënten moeten worden aangeraden hun inhalator voor het verlichten van een astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten mogen niet met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec. De patiënten moet worden verzocht met de medicatie door te gaan, en medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of erger worden nadat met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec wordt gestart.

Toenemende behoefte aan het gebruik van aanvalsmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders) of afgenomen respons op de aanvalsmedicatie duiden op een verlies van de controle over het astma. De patiënt moet in dat geval opnieuw geëvalueerd worden door een arts.

Bij een plotseling en toenemend verlies van de controle over het astma kan een levensbedreigende situatie ontstaan en moet de patiënt direct worden onderzocht 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagst werkzame dosis van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec.

Staken van de behandeling

De behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbatie. De therapie moet onder toezicht van een arts worden neergetitreerd.

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.

Opletten bij bepaalde ziekten

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroïden is voorzichtigheid geboden bij behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken, zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriumfibrilleren, en een milde voorbijgaande reductie in serumkalium bij hoge therapeutische doses. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen, bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose en 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec wordt voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Paradoxe bronchospasmen

Net zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen er paradoxale bronchospasmen optreden, die gepaard gaan met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten direct worden behandeld. Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet met een andere therapie worden begonnen.

Bèta 2-adrenoreceptoragonisten

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met β_2 -agonisten, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn gemeld maar zijn van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling.

Hulpstoffen

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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-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 of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie onder het hiernavolgende 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 dat de dosering van het geïnhaleerde corticosteroïd wordt vermindert tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij het astma onder controle blijft.**

Bijnierfunctie

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: anorexie, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of electief 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.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroiden 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 corticosteroidproducten 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 andere geneesmiddelen

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).

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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

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-syndroom, cushingoïde verschijnselen, bijnierschorsuppressie, 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 of agressie. Er moet worden overwogen het kind of de adolescent door te verwijzen naar een pediatriesch 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**

gehouden.

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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec met zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers dient te worden vermeden, 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 acuut, ernstig 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 geneesmiddelinteracties van 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-syndroom en bijnierschorssuppressie 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 aan fluticasonpropionaat na een eenmalige inhalatie met 150 %. Dit resulteerde in een grotere reductie van de plasmaconcentratie van cortisol 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 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 erytromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram tweemaal daags geïnhaald) 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 erytromycine 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 misvormende of foeto/neonatale toxiciteit gerelateerd aan salmeterol en fluticasonpropionaat. Uit dierenonderzoeken is reproductietoxiciteit na toediening van β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec door zwangere vrouwen mag 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 zogende ratten 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Aangezien Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen dezelfde type en ernst van bijwerkingen worden verwacht die behoren bij elk van deze twee componenten. Het optreden 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 incidentie bij placebo is hierin niet meegenomen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	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	overgevoelighedsreacties met de volgende verschijnselen:	
	overgevoelighedsreacties van de huid	soms
	angio-oedeem (voornamelijk 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 psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	zelden
	depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak ¹
	tremor	soms
Oogaandoeningen	cataract	soms
	glaucoom	zelden ⁴
	gezichtsvermogen wazig	niet bekend ⁴
Hartaandoeningen	palpitaties	soms
	tachycardie	soms
	hartaritmieën (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	zelden
	atriumfibrilleren	soms
	angina pectoris	soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
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 bindweefselaandoeningen	spierkrampen	vaak
	traumatische breuk	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

⁵ Zie rubriek 5.1

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 piepende ademhaling en kortademigheid na gebruik. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 kunnen worden verlicht door na het gebruik van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec kan worden voortgezet.

Pediatrijsche patiënten

Mogelijke systemische effecten omvatten Cushing-syndroom, cushingoïde verschijnselen, bijnierschorsuppressie 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec in klinische onderzoeken gerapporteerd. Beschikbare gegevens over overdoseringen met beide werkzame stoffen worden hieronder gegeven:

Salmeterol

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec moet worden onderbroken door een overdosering van de β -agonistcomponent 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.

Fluticasonpropionaat

Acute overdosering: acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de aanbevolen dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierschorsfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, aangezien de bijnierschorsfunctie binnen enkele dagen herstelt. 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 corticosteroid kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is gestabiliseerd, 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 Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec 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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben. De respectieve werkingsmechanismen van beide werkzame stoffen worden hieronder beschreven:

Salmeterol:

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) β_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 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

De onderzoeken die hieronder worden beschreven (GOAL, TORCH en SMART) werden uitgevoerd met dezelfde vaste dosiscombinatie(s) salmeterolxinafoaat en fluticasonpropionaat, maar onderzochten een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec.

Klinische studies met Salmeterol/fluticasonpropionaat bij astma

In een 12-maanden-durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3.416 volwassen en adolescente patiënten met persisterend astma werden de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat *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 astmacontrole*** werd verkregen of totdat de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel werd bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmacontrole bereikten met salmeterol/fluticasonpropionaat dan patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroiden (ICS) alleen en dat deze controle werd bereikt met een lagere corticosteroïddosis.

*Well controlled asthma** (goede astmacontrole) werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met alleen ICS. De behandelingstijd voor 50 % van de patiënten om de eerste individuele *well controlled* week te bereiken was 16 dagen voor salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroïd-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *well controlled* week 16 dagen in de salmeterol/fluticasonpropionaat-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				
Prestudiebehandeling	salmeterol/fluticasonpropionaat		fluticasonpropionaat	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA= kortwerkende bronchusverwijders)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lage ICS-dosering (\leq 500 microgram BDP (beclometasondipropionaat) of equivalent/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Matige ICS-dosering ($>$ 500 tot 1.000 microgram BDP (beclometasondipropionaat) of equivalent/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gepoolde resultaten over de 3 behandelingsniveaus	71 %	41 %	59 %	28 %

*WC: *Well controlled asthma* (goede astmacontrole): 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 bijwerkingen waardoor de medicatie moest worden aangepast.

**TC: *Total control of asthma* (totale astmacontrole): 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 salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram tweemaal daags in overweging kan nemen als start-onderhoudstherapie bij patiënten met matig, persistierend astma, voor wie een snelle controle van astma essentieel is (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallele groepsstudie bij 318 patiënten (≥ 18 jaar) met persistierend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en de verdraagbaarheid na toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosering) salmeterol/fluticasonpropionaat geëvalueerd. Deze studie toonde aan dat het verdubbelen van het aantal inhalaties van elke sterkte salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen in vergelijking met één inhalatie tweemaal daags, resulteerde in een lichte stijging van bijwerkingen gerelateerd aan β -agonisten (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 salmeterol/fluticasonpropionaat door de arts wordt overwogen bij volwassen patiënten die aanvullende kortdurende (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroidetherapie vereisen, moet een lichte toename in bijwerkingen gerelateerd aan β -agonisten worden meegewogen.

Klinische studies met salmeterol/fluticasonpropionaat bij COPD

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags salmeterol/fluticasonpropionaat inhalatiepoeder 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol inhalatiepoeder 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) inhalatiepoeder of placebo vast te stellen. COPD-patiënten die bij de start van de deelname een FEV₁-waarde < 60 % van de voorspelde normale longfunctie (pré-bronchodilatator) hadden, werden gerandomiseerd voor dubbelblinde medicatie. Gedurende de studie werd aan patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere corticosteroiden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroiden. 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 salmeterol/fluticasonpropionaat vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/fluti- casonpropionaat 50/500 N = 1.533
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal doden (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Hazardratio vs. placebo (BI's)	n.v.t.	0,897 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-waarde		0,180	0,525	0,052 ¹
Hazardratio salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 vs. componenten (BI's)	n.v.t.	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	n.v.t.
p-waarde		0,481	0,007	

¹ Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interimanalyses van de primaire-werkzaamheidsvergelijking uit een log-rank-analyse gestratificeerd voor rokersstatus

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat, deze bereikte echter niet het statistische significantieniveau $p \leq 0,05$.

Het percentage patiënten dat binnen 3 jaar overleed door COPD-gerelateerde oorzaken was 6,0 % voor placebo, 6,1 % voor salmeterol, 6,9 % voor FP en 4,7 % voor salmeterol/fluticasonpropionaat.

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matige tot

ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol/fluticasonpropionaat-behandeling significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de salmeterol/fluticasonpropionaat-groep was 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 reductie van 25 % in het percentage 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 exacerbatiepercentages 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 salmeterol/fluticasonpropionaat 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 3-jaars waarschijnlijkheid voor het krijgen van pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3 % voor placebo, 13,3 % voor salmeterol, 18,3 % voor FP en 19,6 % voor salmeterol/fluticasonpropionaat (hazardratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat *versus* placebo: 1,64; 95 % BI: 1,33-2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerde overlijdensgevallen; het aantal doden tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol/fluticasonpropionaat. Er was geen significant verschil in de waarschijnlijkheid van botbreuken (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP, en 6,3 % salmeterol/fluticasonpropionaat); hazardratio voor salmeterol/fluticasonpropionaat *versus* placebo: 1,22; 95 % BI: 0,87-1,72, $p = 0,248$.

Placebo-gecontroleerde klinische studies die 6 en 12 maanden duurden, toonden aan dat regelmatig gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram 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 salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bd (een dosering die in de Europese Unie niet is geregistreerd voor de behandeling van COPD) werd vergeleken met salmeterol 50 microgram bd op het jaarlijkse percentage matige/ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD met een FEV₁ lager dan 50 % voorspeld en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties waren gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden en/of antibiotica of ziekenhuisopname noodzakelijk was.

De studies hadden een vier weken durende inlooperperiode; in deze periode kregen alle patiënten open-label salmeterol/FP 50/250 om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en om de ziekte te stabiliseren, voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde studiemedicatie die gedurende 52 weken werd gebruikt. De patiënten werden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar salmeterol/FP 50/250 (totale ITT $n = 776$) of salmeterol (totale ITT $n = 778$). Voor de inloop stakten de patiënten het gebruik van eerder gebruikte COPD-medicatie behalve de kortwerkende bronchodilatoren. Het gebruik van gelijktijdig gebruikte geïnhaleerde langwerkende β_2 -agonisten en anticholinerge geneesmiddelen, salbutamol/ipratropiumbromide-combinatieproducten, orale β_2 -agonisten en theofyllinepreparaten waren niet toegestaan gedurende de behandelperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren wel toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke gebruiksrichtlijnen. De patiënten gebruikten, indien nodig, salbutamol gedurende de gehele duur van de studies.

De resultaten van beide studies lieten zien dat de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 resulteerde in een significant lager jaarlijks percentage matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per patiënt per jaar, percentageverhouding van 0,70; 95 % BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per patiënt per jaar, percentageverhouding van 0,70; 95 % BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$). De

resultaten van de secundaire werkzaamheidsmaten (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage exacerbaties dat orale corticosteroiden vereiste en de predoserings-ochtend-FEV₁) lieten zien dat salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram 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 groep met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bd vergeleken met salmeterol. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bd lijkt van vergelijkbare grootte als de incidentie die werd gerapporteerd na de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 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 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 van salmeterol-fluticasonpropionaat te vergelijken met alleen fluticasonpropionaat (FP). Eén onderzoek vond plaats bij volwassenen en adolescenten (AUSTRI-onderzoek) en het andere bij pediatrie proefpersonen van 4-11 jaar (VESTRI-onderzoek). Voor beide onderzoeken hadden de geïncludeerde personen mild tot ernstig aanhoudend 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 %)

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5.834)	FP alleen (n = 5.845)	Salmeterol-FP (n = 3.107)	FP alleen (n = 3.101)
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 waargenomen voor salmeterol-FP vergeleken met FP; echter alleen AUSTRI vertoonde statistische significantie:

	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

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2). De onderzoeken die hieronder worden beschreven, hebben betrekking op een lagere dosis van het vaste-dosiscombinatieproduct en werden uitgevoerd met een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec.

In onderzoek SAM101667 bij 158 kinderen van 6 tot 16 jaar oud met symptomatisch astma is de combinatie salmeterol/fluticasonpropionaat even effectief als het verdubbelen van de dosering fluticasonpropionaat met betrekking tot 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 piekuitademsnelheid naast verbeteringen in de symptoomscore en noodsalbutamolgebruik. Er waren geen verschillen tussen de beide behandelarmen. Er waren geen verschillen in veiligheidsparameters tussen de twee behandelarmen.

In een 12-weken-durend onderzoek bij kinderen van 4 tot 11 jaar oud [n = 203] gerandomiseerd in een parallelgroeponderzoek met aanhoudend astma en die symptomatisch bleven op geïnhaleerde corticosteroiden 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 urinecortisol excretie. Er waren geen andere verschillen in veiligheidsprofiel tussen de beide behandelarmen.

Geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Een observationeel retrospectief epidemiologisch cohortonderzoek waarin gebruik werd gemaakt van elektronische gezondheidsgegevens uit het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd om het risico te evalueren op MCM's (*Major Congenital Malformations*, ernstige aangeboren malformaties) na blootstelling in het eerste trimester aan geïnhaled FP alleen en salmeterol-FP ten opzichte van 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, werden 131 gediagnosticeerde MCM's geïdentificeerd; 1.612 (30 %) waren blootgesteld aan FP of salmeterol-FP waarvan er 42 gediagnosticeerde MCM's werden vastgesteld. De aangepaste odds-ratio voor MCM's gediagnosticeerd met 1 jaar bedroeg 1,1 (95 % BI: 0,5-2,3) voor blootgesteld aan FP vs. niet aan FP-bevattende ICS blootgestelde vrouwen met matig astma en 1,2 (95 % BI: 0,7-2,0) voor vrouwen met aanzienlijk tot ernstig astma. Er werd geen verschil in risico's van de MCM's 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 therapeutische 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 lager) plasmaspiegels van de werkzame stof die na een geïnhalede therapeutische doses worden bereikt.

Fluticasonpropionaat

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis geïnhaled 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 geïnhaled fluticasonpropionaat waargenomen.

Absorptie

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats in de longen en is in eerste instantie snel en houdt vervolgens aan. Het restant van de geïnhalede 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 geïnhalede dosis.

Distributie

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekarakteriseerd door hoge plasmaklaring (1.150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8 uur. Plasma-eiwitbinding is 91 %.

Biotransformatie

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is via metabolisme naar een inactieve carbonzuurmetabooliet, door het chromosoom-P450-enzym CYP3A4. Andere, niet-geïdentificeerde metaboliëten zijn ook gevonden in de feces.

Eliminatie

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 onveranderde werkzame stof.

Pediatrische patiënten

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. De onderzoeken die hieronder worden beschreven, hebben betrekking op een lagere dosis van het vaste-dosiscombinatieproduct en werden uitgevoerd met een eerder toegelaten product; de beschreven onderzoeken werden niet uitgevoerd met Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec.

In een farmacokinetische populatie-analyse met gebruik van gegevens uit 9 gecontroleerde klinische onderzoeken met verschillende inhalatieapparaten (droogpoederinhalator, dosisinhalator) waaraan 350 patiënten van 4 tot 77 jaar oud met astma deelnamen (174 patiënten van 4 tot 11 jaar oud) werd een hogere systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat na behandeling met de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 gezien in vergelijking met de droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100.

Ratio van de geometrische gemiddelden [90 % BI] voor de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat vs. de droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat. Vergelijking bij kinderen en adolescenten/volwassen populaties

Behandeling (test vs. ref)	Populatie	AUC	C_{max}
<i>Droogpoederinhalator met salmeterol/ fluticasonpropionaat 50/100 Droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100</i>	<i>kinderen (4 - 11 jr)</i>	<i>1,20 [1,06 - 1,37]</i>	<i>1,25 [1,11 - 1,41]</i>
<i>Droogpoederinhalator met salmeterol/ fluticasonpropionaat 50/100 Droogpoederinhalator met fluticasonpropionaat 100</i>	<i>adolescenten/ volwassenen (≥ 12 jr)</i>	<i>1,52 [1,08 - 2,13]</i>	<i>1,52 [1,08 - 2,16]</i>

Het effect van 21 dagen behandeling met een inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 25/50 microgram (tweemaal daags 2 inhalaties met of zonder een voorzetkamer) of een droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/100 microgram (tweemaal daags 1 inhalatie) werd bij 31 kinderen van 4 tot 11 jaar met mild astma geëvalueerd. Systemische blootstelling aan salmeterol was vergelijkbaar voor de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat, de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat met voorzetkamer en de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (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 de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat met voorzetkamer (107 pg×uur/ml [95 % BI: 45,7; 252,2]) en de droogpoederinhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (138 pg uur/ml [95 % BI: 69,3; 273,2]), maar lager voor de inhalator met salmeterol/fluticasonpropionaat (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.

Uit reproductiestudies met proefdieren is gebleken dat glucocorticosteroiden malformaties teweegbrengen (gespleten gehemelte, skelet-malformaties). Deze waarnemingen in experimenten met

proefdieren lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik met 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 glucocorticosteroid-abnormaliteiten. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat heeft enig potentieel getoond voor genetische toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (dat 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.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het inhalatiepoeder zit in een blisterverpakking (een voorgevormde, met aluminium/OPA/pvc-gecoate basis met aftrekbare afdekfolie van PETP-film/papier/pvc). De blisterverpakking zit in een speciaal ontworpen, wit plastic inhalatieapparaat met een paarse (voor sterkte 50/500 microgram), glijdende dop van het mondstuk met een rode veiligheidsvergrendeling.

De inhalator is verpakt in een driedubbel gelamineerde foliezak, bestaande uit een film van polyester/ADH/aluminium/ADH/polyethyleen.

De plastic hulpmiddelen zijn beschikbaar in kartonnen doosjes met daarin:

1 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec
of 2 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec
of 3 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec
of 10 × 60 doses Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec bevat een poeder dat via inhalatie in de longen terechtkomt. Het cijfer op de teller van Salmeterol/Fluticasonpropionaat Neutec geeft aan hoeveel doses er nog over zijn. Raadpleeg de bijsluiter voor uitgebreide gebruiksinstructies.

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

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

Neutec Inhaler Ireland Limited
22 Northumberland Road
Ballsbridge
Dublin 4
Ierland

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

RVG 123691

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 4.2, 4.4, 6.5 en 7: 22 oktober 2020