1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flutiform 50 microgram / 5 microgram / dosis aërosol, suspensie.

Flutiform 125 microgram / 5 microgram / dosis aërosol, suspensie.

Flutiform 250 microgram / 10 microgram / dosis aërosol, suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis (vanaf de doseerklep) bevat:

- 50 microgram fluticasonpropionaat en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een vrijkomende dosis (vanaf de verstuiver) van ongeveer 46 microgram fluticasonpropionaat/4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
- 125 microgram fluticasonpropionaat en 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een vrijkomende dosis (vanaf de verstuiver) van ongeveer 115 microgram fluticasonpropionaat/4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
- 250 microgram fluticasonpropionaat en 10 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een vrijkomende dosis (vanaf de verstuiver) van ongeveer 230 microgram fluticasonpropionaat/9,0 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof met bekend effect:
Elke activering bevat 1 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie

Het busje bevat een witte tot gebroken witte suspensie. Het spuitbusje bevindt zich in een witte verstuiver met een grijze geïntegreerde dosisindicator en een lichtgrijze beschermkap voor het mondstuk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Deze vaste dosis-combinatie van fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat (Flutiform) is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma waarbij het gebruik van een combinatieproduct (een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta-2-agonist) geschikt is:

- Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een kortwerkende inhalatie-bèta-2-agonist die ‘indien nodig’ wordt gebruikt.

Of

- Voor patiënten die al voldoende onder controle zijn met zowel een inhalatiecorticosteroïd als een langwerkende bèta-2-agonist.

Flutiform 50 microgram/5 microgram per dosis is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 5 jaar en ouder.

Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis is alleen geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Patiënten dienen te worden geïnstrueerd over het gebruik van de inhalator. Hun astma dient regelmatig te worden gecontroleerd door een arts zodat de dosering van Flutiform die zij ontvangen optimaal blijft en alleen wordt gewijzigd op medisch advies. De dosering dient te worden getitreerd naar de laagste dosering waarmee de symptomen effectief onder controle blijven. Als de astma eenmaal onder controle is met een tweemaal daagse toediening van de laagste sterkte van Flutiform, moet de behandeling worden geëvalueerd en moet worden overwogen of de patiënt de behandeling kan afbouwen naar alleen een inhalatiecorticosteroïd. In het algemeen geldt dat de dosering dient te worden getitreerd naar de laagst mogelijke dosering waarmee de symptomen effectief onder controle blijven. Regelmatige controle van de patiënt is erg belangrijk wanneer de behandeling wordt afgebouwd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Flutiform bij patiënten met COPD. Flutiform dient niet te worden gebruikt bij patiënten met COPD.

Patiënten dienen de sterkte van Flutiform te krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun aandoening. Noot: Flutiform 50 microgram/5 microgram per dosis is niet geschikt voor volwassenen en adolescenten met ernstige astma. Voorschrijvers dienen er zich van bewust te zijn dat bij patiënten met astma toediening van ongeveer de helft van de totale dagelijkse dosis (in microgram) fluticasonpropionaat even effectief is als sommige andere inhalatiecorticosteroïden. Als een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen regime liggen, dienen de geschikte doseringen van de bèta-2-agonist en het inhalatiecorticosteroïd in aparte inhalatoren, of geschikte doseringen van het inhalatiecorticosteroïd alleen te worden voorgeschreven.

Flutiform wordt geleverd in een *press-and-breathe* dosisaërosol (pMDI) met een geïntegreerde dosisindicator. Elke inhalator bevat ten minste 120 verstuivingen (60 doseringen).

Alleen voor Flutiform 50 microgram/5 microgram per dosis aërosol, suspensie

Aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 5 jaar en ouder:
Flutiform 50 microgram/5 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs) die gewoonlijk 's ochtends en 's avonds worden gebruikt.

Voor volwassenen en adolescenten
Als de astma van de patiënt slecht onder controle blijft, kan de totale dagelijkse dosis van het inhalatiecorticosteroïd worden verhoogd door een hogere sterkte van dit combinatieproduct toe te dienen, d.w.z. Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs). Deze sterkte dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Alleen voor volwassenen:
De totale dagelijkse dosis kan verder worden verhoogd als de astma nog steeds slecht onder controle blijft door de hoogste sterkte van dit combinatieproduct toe te dienen, d.w.z. Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs). Deze hoogste sterkte is alleen voor gebruik bij volwassenen; het dient niet te worden gebruikt bij adolescenten en kinderen.

Kinderen jonger dan 5 jaar:
Ervaring met kinderen jonger dan 5 jaar is beperkt (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). Flutiform aërosol, suspensie wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 5 jaar. Dit geldt voor alle sterkten. **Flutiform mag niet worden gebruikt in deze jonge leeftijdsgroep.**

Alleen voor Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis aërosol, suspensie

Aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:
Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs) die normaal 's ochtends en 's avonds worden gebruikt.

Patiënten kunnen worden overgeschakeld naar de laagste sterkte van dit combinatieproduct, dat wil zeggen Flutiform 50 microgram/ 5 microgram per dosis als hun astma goed onder controle is. Er dient te worden getitreerd naar de laagst mogelijke dosering waarbij de symptomen effectief onder controle blijven.

Alleen voor volwassenen:
De totale dagelijkse dosis kan verder worden verhoogd als de astma nog steeds slecht onder controle blijft door de hoogste sterkte van dit combinatieproduct toe te dienen, d.w.z. Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs). Deze hoogste sterkte is alleen voor gebruik bij volwassenen; het dient niet te worden gebruikt bij adolescenten van 12 jaar en ouder.

Kinderen jonger dan 12 jaar:
Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze sterkte van Flutiform bij kinderen. Ervaring met kinderen jonger dan 12 jaar is beperkt tot de laagste sterkte (50 microgram/5 microgram) (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). Flutiform dosis aërosol, suspensie in deze sterkte (125 microgram/5 microgram) wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. **Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis mag niet worden gebruikt in deze jonge leeftijdsgroep.**

Alleen voor Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis aërosol, suspensie
Aanbevolen dosering voor volwassenen:
Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis aërosol, suspensie - tweemaal daags twee inhalaties (pufs) die normaal 's ochtends en 's avonds worden gebruikt.

Patiënten kunnen worden overgeschakeld naar een lagere sterkte van dit combinatieproduct, dat wil zeggen Flutiform 125 microgram/ 5 microgram per dosis of uiteindelijk Flutiform 50 microgram/ 5 microgram per dosis, als hun astma goed onder controle is. Er dient te worden getitreerd naar de laagst mogelijke dosering waarbij de symptomen effectief onder controle blijven.

Adolescenten jonger dan 18 jaar en kinderen:
Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze sterkte van Flutiform bij kinderen of adolescenten. Ervaring met kinderen is beperkt tot de laagste sterkte (50 microgram/5 microgram) (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). Flutiform dosis aërosol, suspensie in deze sterkte (250 microgram/10 microgram) wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten of kinderen. **Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis dient niet te worden gebruikt in deze jonge leeftijdsgroep.**

Flutiform 250 microgram/10 microgram per dosis mag niet worden gebruikt door adolescenten of kinderen. Er zijn echter lagere sterkten beschikbaar waaronder 50 microgram/5 microgram per dosis, die mag worden gebruikt bij kinderen of adolescenten of 125 microgram/5 microgram per dosis, die mag worden gebruikt bij adolescenten.

Speciale patiëntengroepen:
Het is niet nodig de dosering voor oudere patiënten aan te passen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Flutiform in patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Deze patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door een arts om te zorgen voor titratie naar de laagst mogelijke dosering waarop effectieve controle van de symptomen behouden blijft. De delen fluticason en formoterol die in de systemische circulatie terechtkomen, worden voornamelijk geëlimineerd via de lever. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moet dan ook rekening worden gehouden met een verhoogde blootstelling.

Algemene informatie:
Inhalatiecorticosteroïden alleen zijn meestal de eerste lijn van behandeling. Flutiform is niet bedoeld voor de initiële behandeling van milde astma. Patiënten met een ernstige astma dienen eerst te worden behandeld met inhalatiecorticosteroïden voordat een combinatieproduct met vaste dosis wordt voorgeschreven.

Patiënten moeten ervan worden doordrongen dat zij Flutiform dagelijks dienen te gebruiken voor een optimale werking, ook als zij symptoomvrij zijn.

Patiënten die Flutiform gebruiken mogen in geen geval langwerkende bèta-2-agonisten krijgen. Als zich astmaverschijnselen voordoen in de periode tussen twee doseringen, dient een kortwerkende bèta-2-agonist te worden geïnhaleerd voor directe verlichting.

Voor patiënten die momenteel behandeld worden met een gemiddelde tot hoge dosering inhalatiecorticosteroïden en bij wie de ernst van hun aandoening behandeling met twee onderhoudstherapieën vereist, is de aanbevolen aanvangsdosering tweemaal daags twee inhalaties Flutiform 125 microgram/5 microgram per dosis.

Gebruik van een voorzetkamer met Flutiform wordt aanbevolen bij patiënten die het moeilijk vinden de aërosol in te drukken en tegelijkertijd te inhaleren. De aanbevolen voorzetkamer is de AeroChamber Plus® Flow-Vu®.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd over het juiste gebruik en onderhoud van hun inhalator en voorzetkamer, en hun techniek dient regelmatig te worden gecontroleerd om optimale inname van de medicatie in de longen te waarborgen.

Nadat de voorzetkamer is gemonteerd moet er altijd opnieuw worden getitreerd tot de laagst mogelijke effectieve dosis.

Wijze van toediening

Voor inhalatie

Om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op de juiste manier wordt ingenomen, moet de arts of een andere gezondheidsdeskundige de patiënt tonen hoe de inhalator correct gebruikt dient te worden. Een correct gebruik van de dosisaërosol (pMDI) is essentieel voor een succesvolle behandeling. De patiënt dient geadviseerd te worden om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksaanwijzingen en afbeeldingen daarin te volgen.

De verstuiver heeft een geïntegreerde dosisteller die het aantal resterende doses (pufs) bijhoudt. Deze teller heeft ook een kleurenindicator, die start in het groen. Als er minder dan 50 pufs (doses) over zijn, kleurt de teller geel. Als er minder dan 30 pufs (doses) over zijn, kleurt deze rood. De teller telt in tientallen af van 120 tot 60 pufs en in vijftallen van 60 tot 0 pufs. Als deze bijna nul is moet de patiënt geadviseerd worden om contact op te nemen met degene die een vervangende inhalator voorschrijft. De inhalator mag niet worden gebruikt nadat de dosisindicator ‘0’ aangeeft.

De inhalator klaarmaken voor gebruik:
Voor het eerste gebruik van de inhalator, of als de inhalator niet is gebruikt gedurende 3 dagen of langer, of na blootstelling aan (vries)kou (zie rubriek 6.4) moet de inhalator worden klaargemaakt voor gebruik:

- Neem het beschermkapje van het mondstuk en schud de inhalator krachtig.
- Richt het apparaat van het gezicht af en druk de inhalator in (puf). Deze stap moet 4 maal worden uitgevoerd.
- De inhalator dient altijd te worden geschud voor gebruik.

Indien mogelijk moet de patiënt tijdens het inhaleren staan of rechtop zitten.

De inhalator gebruiken:

1. Neem het beschermkapje van het mondstuk en controleer of het mondstuk schoon en vrij van stof of vuil is.
2. De inhalator moet vlak voor elke dosis (puf) krachtig worden geschud om ervoor te zorgen dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig verdeeld is.
3. Adem zo ver, rustig en diep mogelijk uit.
4. Houd de bus rechtop (verticaal) en omsluit het mondstuk met de lippen. Houd de inhalator vast met een duim onder het mondstuk en vinger(s) op de bovenkant van de inhalator. Bijt niet op het mondstuk.
5. Adem tegelijkertijd rustig en diep in door de mond. Druk, nadat met inademen is begonnen, de bovenkant van de inhalator in om één dosis (puf) vrij te laten komen. Blijf ondertussen rustig en diep inademen (bij voorkeur ongeveer 2-3 seconden bij kinderen en 4-5 seconden bij volwassenen).
6. Houd de adem in, terwijl de inhalator van de mond wordt verwijderd. Patiënten moeten hun adem inhouden zolang dat nog comfortabel voor hen is. Adem niet uit in de inhalator.
7. Houd de inhalator in verticale positie en herhaal dan stap 2 t/m 6 voor de tweede dosis (puf). .
8. Plaats na gebruik het beschermkapje weer over het mondstuk.

BELANGRIJK: Voer stap 2 t/m 6 niet te gehaast uit.

Patiënten kunnen worden geadviseerd hun techniek voor de spiegel te oefenen. Als er na inhalatie 'nevel' van de inhalator of rond de mondhoeken verschijnt, dient de procedure vanaf stap 2 te worden herhaald.

Patiënten met zwakke handen kunnen de inhalator beter vasthouden met beide handen. Daarbij moeten de wijsvingers bovenop het inhalatiebusje worden geplaatst en beide duimen aan de onderkant van de inhalator.

Om het risico op orale candidiasis of dysfonie te beperken dienen patiënten na inhalatie hun mond te spoelen, met water te gorgelen of hun tanden te poetsen en het restant uit te spuwen.

Schoonmaken:
Voor schoonmaakinstructies dienen patiënten geadviseerd te worden om de bijsluiter zorgvuldig te lezen:
De inhalator dient eenmaal per week te worden schoongemaakt.

- Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
- Haal het busje niet uit de plastic houder.
- Veeg de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder af met een droog doekje of tissue.
- Plaats het beschermkapje terug op het mondstuk in dezelfde positie.
- Zet het metalen busje niet in water

Als een patiënt een AeroChamber Plus® Flow-Vu®-voorzetkamer nodig heeft, dient hij/zij te worden gewezen op de bijgeleverde aanwijzingen van de fabrikant met betrekking tot het schoonmaken en onderhouden ervan.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van astma dient normaal gesproken stapsgewijs te verlopen en de reactie van de patiënt dient te worden gecontroleerd, zowel klinisch als via longfunctietests.

Flutiform mag niet worden gebruikt ter behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilator is vereist. Patiënten dienen te worden geadviseerd dergelijke middelen ter verlichting van acute astma-aanvallen altijd bij de hand te hebben.

Het profylactisch gebruik van Flutiform bij inspanningsgebonden astma is niet onderzocht. Voor een dergelijk gebruik dient een aparte snelwerkende bronchodilator te worden overwogen.

Patiënten dienen te worden herinnerd aan het innemen van hun Flutiform onderhoudsdosering zoals voorgeschreven, zelfs wanneer dat asymptomatisch is.

Behandeling met Flutiform mag niet worden geïnitieerd tijdens exacerbatie, of als er sprake is van aanzienlijke verergering of acute verslechtering van de astma.

Gedurende de behandeling met Flutiform kunnen zich ernstige aan astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties voordoen. Patiënten dienen te worden gestimuleerd de behandeling voort te zetten maar zich daarbij wel medisch te laten adviseren als de astmasymptomen niet onder controle blijven of verergeren na aanvang met Flutiform.

Flutiform mag niet worden gebruikt als eerste behandeling van astma.

Als een toenemend gebruik van kortwerkende bronchodilatoren ter verlichting van astmasymptomen is vereist, als kortwerkende bronchodilatoren minder effectief of niet meer effectief zijn, of als astma symptomen aanhouden, dient de patiënt zo spoedig mogelijk te worden onderzocht door zijn/haar arts, omdat dit kan wijzen op een verslechterende astma controle en de behandeling misschien moet worden aangepast.

Plotselinge en progressieve verslechtering van astma controle kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient onmiddellijk medisch onderzocht te worden. Het verhogen van de dosering corticosteroïden moet in overweging worden genomen. De patiënt dient ook medisch te worden onderzocht wanneer er met de huidige dosering Flutiform geen goede astma controle wordt bereikt. Aanvullende behandelingen met corticosteroïden dienen in overweging te worden genomen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, kan een geleidelijke verlaging van de Flutiform dosering worden overwogen. Het is belangrijk dat patiënten in de afbouwfase van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. De laagste effectieve dosis Flutiform dient te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Flutiform mag niet abrupt worden gestaakt bij patiënten met astma vanwege het risico op exacerbatie. Het omlaag titreren van de therapie moet plaatsvinden onder begeleiding van een voorschrijver.

Een exacerbatie van de klinische symptomen van astma kan het gevolg zijn van een acute bacteriële luchtweginfectie. Behandeling met geschikte antibiotica, verhoging van de inhalatiecorticosteroïden en een korte kuur met orale corticosteroïden kan dan noodzakelijk zijn. Een snelwerkende bronchodilator dient te worden gebruikt als *rescue*-medicatie. Zoals geldt voor alle inhalatiecorticosteroïden is voorzichtigheid geboden bij toediening van Flutiform aan patiënten met actieve of latente longtuberculose, of patiënten met schimmel-, virale of andere infecties aan de luchtwegen. Dergelijke infecties vereisen altijd adequate behandeling als Flutiform wordt gebruikt.

Flutiform dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, niet-gecorrigeerde hypokaliëmie of patiënten met een lage serumkaliumspiegel, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen als ischemische hartziekten, hartritmestoornissen of ernstig hartfalen.

Behandeling met hoge doseringen bèta-2-agonisten kan aanleiding geven tot potentieel ernstige hypokaliëmie. Gelijktijdige behandeling van bèta-2-agonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren of verergeren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen het mogelijk hypokaliëmische effect van de bèta-2 agonist versterken. Voorzichtigheid is vooral geboden bij instabiel astma met wisselend gebruik van *rescue*-bronchodilatoren, bij ernstige acute astma (omdat het daarmee samenhangende risico wordt versterkt door hypoxie) en bij andere aandoeningen die de kans op hypokaliëmische bijwerkingen verhogen. In dergelijke situaties wordt aangeraden de serum kaliumspiegels te controleren.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval, omdat formoterol het QTc-interval verder kan verlengen.

Zoals geldt voor alle bèta-2-agonisten, dient aanvullende controle van de bloedsuikerspiegel bij diabetische patiënten te worden overwogen.

Speciale aandacht is vereist wanneer een patiënt wordt overgezet naar een behandeling met Flutiform, met name als het vermoeden bestaat dat de bijnierfunctie is aangetast door eerdere behandeling met systemische steroïden.

Zoals ook geldt voor andere inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling (wheezing) en kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op snelwerkende bronchodilatoren en moet onmiddellijk worden behandeld. Behandeling met Flutiform dient onmiddellijk te worden gestaakt, de toestand van de patiënt moet worden beoordeeld en alternatieve behandeling moet zo nodig worden ingesteld.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Systemische effecten kunnen bij alle inhalatiecorticosteroïden optreden, vooral als er langere tijd hoge doseringen worden voorgeschreven. De kans op dergelijke effecten is veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn syndroom van Cushing, cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom en zeldzamer, een reeks van psychologische- of gedragseffecten waaronder psychomotore hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen). Het is derhalve belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt gecontroleerd en dat de dosering inhalatiecorticosteroïden wordt verminderd tot de laagste dosering waarbij de astma effectief onder controle kan worden gehouden.

Langdurige behandeling met hoge doseringen inhalatiecorticosteroïden kan bijniersuppressie en acute bijnieraanval veroorzaken. Vooral kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar met hoge doseringen fluticasonpropionaat (doorgaans ≥ 1000 microgram/dag) lopen hierop risico. Zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijnieraanval zijn ook gemeld bij doseringen fluticasonpropionaat tussen 500 en minder dan 1000 microgram. Situaties die acute bijnieraanval zouden kunnen opwekken zijn trauma, operatief ingrijpen, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De (vaak vage) symptomen zijn onder meer anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie,

verminderd bewustzijn, hypoglykemie en insulten. Aanvullende systemische corticosteroïden dienen te worden overwogen in perioden van stress of facultatieve chirurgie.

De voordelen van inhalatietherapie met fluticasonpropionaat zouden de behoefte aan orale steroïden tot een minimum moeten beperken, maar patiënten die worden overgezet van orale steroïden kunnen gedurende een aanzienlijke tijd risico lopen op een verstoorde bijnierfunctie. Ook patiënten die in het verleden hoge doseringen *rescue*-corticosteroïden hebben ontvangen lopen een risico. Met dit mogelijke residuele effect moet altijd rekening worden gehouden in noodsituaties en in situaties die waarschijnlijk stress opleveren. Een passende behandeling met corticosteroïden moet in dergelijke gevallen worden overwogen. Afhankelijk van de ernst van de bijnierstoornis kan het advies van een specialist nodig zijn voordat een facultatieve ingreep plaatsvindt. In geval van een mogelijk verstoorde bijnierfunctie moet de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) regelmatig worden gecontroleerd.

Er bestaat een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

De patiënt dient erop gewezen te worden dat deze inhalator met vaste-dosiscombinatie een profylactische behandeling is en derhalve voor het beste resultaat regelmatig moet worden gebruikt, ook als er geen symptomen zijn.

Toepassing van een voorzetkamer kan de longdepositie vergroten en de kans op systemische absorptie en systemische bijwerkingen verhogen.

Omdat de delen fluticason en formoterol die in de systemische circulatie terechtkomen, voornamelijk geëlimineerd worden via hepatische metabolisatie, moet bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen rekening worden gehouden met een verhoogde blootstelling.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat dit middel 2,00 mg alcohol (ethanol) per dosis (2 pufjes) bevat, overeenkomend met 1,43% w/w. De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Pediatrische populatie
Het wordt aangeraden om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurig met inhalatiecorticosteroïden worden behandeld. Indien de groei is vertraagd, dient de therapie te worden herzien met als doel het verlagen van de dosering van het inhalatiecorticosteroïd, indien mogelijk tot de laagste dosering waarmee de astma effectief onder controle kan worden gehouden. Daarnaast moet doorverwijzing van de patiënt naar een kinderlongspecialist worden overwogen.

Mogelijke systemische effecten, zoals voor de individuele componenten van Flutiform gemeld, omvatten syndroom van Cushing, cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie en vertraging van de groei bij kinderen en adolescenten. Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid ervaren (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Flutiform bij kinderen jonger dan 5 jaar. Flutiform wordt NIET aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 5 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met Flutiform uitgevoerd.

Flutiform bevat een niet-farmacologische hoeveelheid natriumcromoglicaat. Patiënten mogen eventuele cromoglicaat-bevattende medicatie niet staken.

Fluticasonpropionaat, een individueel component van Flutiform, is een substraat van CYP3A4. Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers (waaronder ritonavir, atazanavir,

claritromycine, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromycine en cobicistat) het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Veranderingen op het ECG en/of hypokaliëmie als gevolg van de toediening van niet-kaliumsparende diuretica (zoals lis- en thiazidediuretica) kunnen acuut verslechteren door bèta-agonisten, vooral als de aanbevolen dosering van de bèta-agonist wordt overschreden. Hoewel de klinische significantie van deze effecten onbekend is, wordt voorzichtigheid aanbevolen bij gelijktijdige toediening van een bèta-agonist met niet-kaliumsparende diuretica. Xanthinederivaten en glucocorticosteroïden kunnen het hypokaliëmisch effect van bèta-agonisten versterken.

Daarnaast worden bèta-2-sympathicomimetica minder goed door het hart verdragen onder invloed van L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen (zoals furazolidon en procarbazine) kunnen hypertensieve reacties veroorzaken.

Patiënten die worden behandeld met Flutiform hebben een verhoogd risico op aritmieën tijdens anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan mogelijk versterkend werken.

Hypokaliëmie kan het risico op aritmieën verhogen bij patiënten die worden behandeld met digitalisglycosiden.

Zoals geldt voor alle bèta-2-agonisten is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van formoterolfumaraat aan patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva of monoamineoxidaseremmers (en gedurende twee weken na stopzetting van de behandeling) of andere geneesmiddelen die erom bekend staan dat ze het QTc-interval verlengen, zoals antipsychotica (waaronder fenothiazines), kinidine, disopyramide, procaïnamide en antihistamine. Geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen kunnen het risico op ventriculaire aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Als aanvullende adrenerge geneesmiddelen op welke wijze dan ook moeten worden toegediend, zal uiterste voorzichtigheid moeten worden betracht, omdat deze de farmacologisch voorspelbare effecten van formoterol op het sympatische systeem kunnen versterken.

Bèta-adrenerge receptorantagonisten (bètablokkers) en formoterolfumaraat kunnen elkaar remmen bij gelijktijdige toediening. Bètablokkers kunnen bij astmatische patiënten ook ernstige bronchospasmen veroorzaken. Derhalve mogen astmapatiënten normaal gesproken niet worden behandeld met bètablokkers. Hierbij horen ook bètablokkers die worden gebruikt als oogdruppels voor de behandeling van glaucoom. Er zijn echter bepaalde omstandigheden denkbaar, zoals bij profylaxe na een hartinfarct, dat er geen acceptabel alternatief is voor het toedienen van bètablokkers aan astmapatiënten. In dergelijke situaties kunnen cardioselectieve bètablokkers worden overwogen, hoewel voorzichtigheid is geboden bij de toediening.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen van fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat wanneer het als afzonderlijke component wordt toegediend alsook wanneer het tezamen wordt toegediend via aparte inhalatoren of wanneer deze vaste dosis-combinatie, Flutiform, wordt gebruikt. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Flutiform wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en mag alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Als dit

het geval is, moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt waarbij de astma goed onder controle blijft.

Vanwege de mogelijke invloed van bèta-agonisten op de contractiliteit van de baarmoeder, wordt het gebruik van Flutiform om astma tijdens de bevalling onder controle te houden, alleen aanbevolen voor patiënten bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding
Het is niet bekend of fluticasonpropionaat of formoterolfumaraat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Er dient daarom besloten te worden om of de borstvoeding òf de behandeling met Flutiform te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij gebruik van Flutiform. In dierstudies zijn geen effecten op vruchtbaarheid aangetoond na toediening van de afzonderlijke actieve bestanddelen bij klinisch-relevante doseringen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die met Flutiform in verband werden gebracht tijdens de klinische ontwikkeling staan in de volgende tabel, geordend naar systeem-/orgaanklasse. Indeling van bijwerkingen vindt plaats aan de hand van de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1.000 en <1/100), zelden (≥1/10.000 < 1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Orale candidiasis Orale schimmelinfecties Sinusitis	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Zelden
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen waaronder insomnia	Soms
	Abnormale dromen Agitatie	Zelden
	Psychomotore hyperactiviteit Angst Depressie Agressie Gedragsveranderingen (vooral bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	Soms

	Duizeligheid	
	Dysgeusie	Zelden
Oogaandoeningen	Wazig zien	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Zelden
Hartaandoeningen	Palpitaties Ventriculaire extrasystolen	Soms
	Angina pectoris Tachycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Exacerbatie van astma Dysfonie Keelirritatie	Soms
	Dyspneu Hoesten	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Soms
	Diarree Dyspepsie	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
	Pruritus	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem Asthenie	Zelden

Zoals bij alle inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme optreden met een directe toename van een piepende ademhaling (wheezing) en kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilator en dient direct te worden behandeld. Flutiform dient direct te worden gestaakt, de patiënt dient te worden beoordeeld en indien nodig zal een alternatieve behandeling moeten worden opgestart.

Omdat Flutiform zowel fluticasonpropionaat als formoterolfumaraat bevat, kunnen de voor deze bestanddelen gemelde bijwerkingen optreden. De volgende bijwerkingen worden in verband gebracht met fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat, maar zijn tijdens de klinische ontwikkeling van Flutiform niet waargenomen:

Fluticasonpropionaat: overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, pruritus, angio-oedeem (voornamelijk in het gezicht en orofaryngeaal), anafylactische reacties. Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden kunnen optreden, vooral als er langere tijd hoge doseringen worden voorgeschreven. Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, contusie, huidatrofie en vatbaarheid voor infecties. Het vermogen om met stress om te gaan kan verminderen. De beschreven systemische effecten zijn echter veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroïden dan met orale corticosteroïden. Langdurige behandeling met hoge doseringen inhalatiecorticosteroïden kan leiden tot klinisch significante bijniersuppressie en acute bijnieraanval. Aanvullende systemische corticosteroïden kunnen nodig zijn tijdens perioden van stress (trauma, operaties, infectie).

Formoterolfumaraat: overgevoeligheidsreacties (waaronder hypotensie, urticaria, angioneurotisch oedeem, pruritus, exantheem), verlenging van het QTc-interval, hypokaliëmie, misselijkheid, myalgie, verhoogd bloedlactaatgehalte. Behandeling met bèta-2-agonisten zoals formoterol kan leiden tot een verhoging van bloedspiegels van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die natriumcromoglicaat als actief bestanddeel inhaleerden. Flutiform bevat slechts een lage concentratie natriumcromoglicaat als hulpstof, maar het is niet bekend of overgevoeligheidsreacties dosisafhankelijk zijn.

In het onwaarschijnlijke geval dat een overgevoeligheidsreactie optreedt bij Flutiform, dient een behandeling te worden geïnitieerd die in lijn is met de standaardbehandeling voor overgevoeligheidsreacties welke het gebruik van antihistaminica en zo nodig andere therapie kan omvatten. Flutiform dient direct te worden gestaakt en een andere astmabehandeling kan indien nodig worden geïnitieerd.

Dysfonie en candidiasis kunnen worden verlicht door te gorgelen of de mond te spoelen met water of de tanden te poetsen na gebruik van het product. Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met een lokale antifungale behandeling terwijl de behandeling met Flutiform wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten
Mogelijke systemische effecten, zoals voor de individuele componenten van Flutiform gemeld, omvatten syndroom van Cushing, cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie en vertraging van de groei bij kinderen en adolescenten. Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid ervaren. In studies uitgevoerd met Flutiform in vergelijking met fluticason monotherapie bij kinderen in de leeftijd van 5 t/m 12 jaar en fluticason/salmeterol bij kinderen van 4 t/m12 jaar is een vergelijkbaar veiligheids- en tolerabiliteitsprofiel aangetoond. Bij langdurige behandeling met Flutiform gedurende 24 weken bij 208 kinderen werd geen enkele aanwijzing van groeivertraging of bijniersuppressie gezien. Een andere farmacodynamische studie uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 5 t/m 12 jaar liet na behandeling met flutiform in vergelijking met fluticason monotherapie gedurende 2 weken een vergelijkbare groeisnelheid van het onderbeen zien, gemeten met knemometrie.

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 gegevens over overdosering met Flutiform beschikbaar uit klinische studies, maar de gegevens over overdosering van de twee afzonderlijke geneesmiddelen staan hieronder:

Formoterolfumaraat:
Een overdosis formoterol zal waarschijnlijk leiden tot een verergering van de effecten die typerend zijn voor bèta-2-agonisten. In dat geval kunnen de volgende verschijnselen zich voordoen: angina, hypertensie of hypotensie, palpitaties, tachycardie, aritmie, verlengd QTc-interval, hoofdpijn, tremor, nervositeit, spierkrampen, droge mond, insomnia, vermoeidheid, malaise, insulten, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie, misselijkheid en braken.

Behandeling van een overdosis formoterol bestaat uit het staken van de medicatie en het instellen van een passende symptomatische en/of ondersteunende therapie. Deskundig gebruik van cardioselectieve bèta-receptorblokkers kan worden overwogen, maar er dient altijd rekening mee gehouden te worden dat dergelijke medicatie bronchospasme kan induceren. Er is onvoldoende bewijs om vast te stellen of dialyse heilzaam is in geval van overdosering met formoterol. Monitoring van de hartfunctie wordt aanbevolen.

Als de Flutiform behandeling moet worden gestaakt vanwege een overdosering van de bèta-agonist, dient een geschikte vervangende steroïdenbehandeling in overweging te worden genomen. Serumkaliumspiegels moeten worden gecontroleerd omdat hyperkaliëme kan optreden. Kaliumvervanging moet worden overwogen.

Fluticasonpropionaat:
Acute overdosering met fluticasonpropionaat geeft normaal geen klinisch probleem. Na inhalatie van een grote hoeveelheid van het geneesmiddel in een korte tijd is het enige schadelijke gevolg een onderdrukte werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as). De werking van de HPA-as herstelt zich doorgaans binnen een paar dagen, zoals bevestigd door metingen van het plasmacortisol. Behandeling met inhalatiecorticosteroïden moet worden voortgezet met de aanbevolen dosering die nodig is voor astmacontrole.

Zeldzame gevallen van acute bijnieraanval zijn gemeld. Vooral kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar die hoge doseringen fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans ≥1000 microgram/dag) lopen risico. De symptomen kunnen vaag zijn (anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken en hypotensie). Kenmerkende verschijnselen van een acute bijnieraanval zijn verminderd bewustzijn, hypoglykemie en/of insulten.

Na chronisch gebruik van zeer hoge doseringen kan een zekere graad van atrofie van de bijnierschors en suppressie van de HPA-as optreden. Controle van de bijnierreserve kan noodzakelijk zijn. Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom (zie rubriek 4.4).

Bij de behandeling van chronische overdosis kunnen orale of systemische corticosteroïden nodig zijn in stresssituaties. Patiënten bij wie het risico op chronische overdosering bestaat moeten als steroïdenafhankelijk worden behandeld met een passende onderhoudsdosering van een systemisch corticosteroïd. Zodra de toestand is gestabiliseerd dient behandeling met inhalatiecorticosteroïden worden voortgezet met de aanbevolen dosering die nodig is voor symptoomcontrole.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen excl. anticholinergica

ATC-code: R03AK11

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Flutiform bevat zowel fluticasonpropionaat als formoterolfumaraat. De werkingsmechanismen van de afzonderlijke bestanddelen staan hieronder beschreven. Deze geneesmiddelen vertegenwoordigen twee geneesmiddelklassen (een synthetisch corticosteroïd en een selectieve, langwerkende bèta-2-adrenerge receptoragonist) en zoals bij alle combinaties van inhalatiecorticosteroïden en langwerkende bèta-2-adrenerge receptoragonisten worden toegevoegde effecten waargenomen als het gaat om vermindering van de exacerbaties van astma.

Fluticasonpropionaat
Fluticasonpropionaat is een synthetisch, trifluor gesubstitueerd glucocorticoïd met een sterke ontstekingsremmende werking in de longen als het per inhalatie wordt toegediend. Fluticasonpropionaat vermindert de symptomen en exacerbaties van astma met minder bijwerkingen dan wanneer corticosteroïden systemisch worden toegediend.

Formoterolfumaraat
Formoterolfumaraat is een langwerkende selectieve bèta-2-adrenerge receptoragonist. Formoterolfumaraat per inhalatie werkt lokaal in de longen als bronchodilator. Het bronchodilaterende effect is vrijwel direct merkbaar, binnen 1 à 3 minuten, en dit effect houdt minimaal 12 uur aan na een enkelvoudige dosis.

Flutiform
In klinische studies van 12 weken bij volwassenen en adolescenten, vormde de toevoeging van formoterol aan fluticasonpropionaat een verbetering in astmasymptomen en longfunctie en een vermindering van exacerbaties. Therapeutische effecten van Flutiform overstegen die van fluticasonpropionaat alleen. Er zijn geen lange-termijn data beschikbaar waarbij Flutiform wordt vergeleken met fluticasonpropionaat.
In een 8 weken durende klinische studie met Flutiform is aangetoond dat het effect op de longfunctie ten minste gelijk bleef in vergelijking met de combinatie van fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat wanneer deze als afzonderlijke inhalaties werden toegediend. Er zijn geen lange-termijn data beschikbaar van Flutiform versus fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat. Er waren geen aanwijzingen voor vermindering van de therapeutische effecten van Flutiform in studies die tot 12 maanden duurden en waar volwassen en adolescente patiënten aan deelnamen.

Dosis-respons trends van Flutiform waren duidelijk bij symptoomgebaseerde eindpunten, met oplopend voordeel voor hoge ten opzichte van lage doseringen Flutiform die het meest waarschijnlijk zijn bij patiënten met ernstig astma.

Pediatrische patiënten
In een 12 weken durende dubbelblinde studie werden 512 kinderen in de leeftijd van 5 t/m 11 jaar gerandomiseerd naar Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags), fluticason/salmeterol of fluticason monotherapie. Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags) was beter dan fluticason monotherapie en was non-inferieur aan fluticason/salmeterol met betrekking tot verandering ten opzichte van baseline van de FEV1 vóór dosistoediening en de FEV1 na dosistoediening gedurende 12 weken en de FEV1 $AUC_{0\text{-}4\ uur}$ in week 12. Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags) was niet beter dan fluticason monotherapie in de verandering van de FEV1 vóór dosistoediening gedurende 12 weken behandeling, maar was non-inferieur met fluticason/salmeterol op dit eindpunt.

In een andere 12 weken durende pediatrische studie met een 6 maanden durende extensiefase werden 210 kinderen in de leeftijd van 4 t/m 12 jaar behandeld met een onderhoudsdosering Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags) of met fluticason/salmeterol. Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags) was non-inferieur aan fluticason/salmeterol. De hierop volgende extensiefase van 6 maanden tijdens welke zij Flutiform (2 inhalaties van 50 microgram/5 microgram tweemaal daags) kregen, werd volbracht door 205 patiënten. Flutiform bleek veilig en werd goed verdragen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fluticasonpropionaat:

Absorptie
Na inhalatie vindt de systemische absorptie van fluticasonpropionaat voornamelijk plaats via de longen en is lineair gerelateerd aan de dosis over een bereik van 500 tot 2000 microgram. Absorptie is aanvankelijk snel en houdt dan aan.

Uit gepubliceerde studies met orale dosering van het gelabelde en ongelabelde geneesmiddel blijkt dat de absolute orale systemische biobeschikbaarheid van fluticasonpropionaat verwaarloosbaar is (<1%) vanwege een combinatie van onvolledige gastrointestinale absorptie en een groot first pass effect.

Distributie

Fluticasonpropionaat wordt na intraveneuze toediening extensief gedistribueerd door het lichaam. De initiële distributiefase van fluticasonpropionaat is snel en consistent met zijn hoge lipofiliteit en weefselbinding. Het distributievolume bedraagt gemiddeld 4,2 l/kg. Het percentage fluticasonpropionaat gebonden aan humane plasma-eiwitten bedraagt gemiddeld 91%. Fluticasonpropionaat is zwak en reversibel gebonden aan erytrocyten en is niet significant gebonden aan humaan transcortine.

Biotransformatie
De totale klaring van fluticasonpropionaat is hoog (gemiddeld 1,093 ml/min) met een renale klaring van minder dan 0,02% van het totaal. Deze zeer hoge klaringsnelheid wijst op extensieve klaring door de lever. De enige circulerende metaboliet die in de mens werd waargenomen is het 17β-carbonzuurderivaat van fluticasonpropionaat, dat wordt gevormd via de cytochroom P450 3A4 isoform subfamilie (CYP 3A4) route. Deze metaboliet heeft *in vitro* minder affiniteit (ongeveer 1/2000) voor de glucocorticoïdreceptor in het cytosol van humane longcellen dan de oorspronkelijke stof. Andere *in vitro* waargenomen metabolieten van gekweekte menselijke hepatomacellen werden niet in mensen ontdekt.

Eliminatie
87-100% van een orale dosis wordt uitgescheiden via de feces, tot 75% als de oorspronkelijke verbinding. Er is ook een niet-actieve hoofdmetaboliet.

Na intraveneuze dosering neemt fluticasonpropionaat polyexponentieel af met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 7,8 uur. Minder dan 5% van de radioactief gelabelde dosis wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en de rest wordt als oorspronkelijke stof en als metaboliet uitgescheiden in de feces.

<u>Formoterolfumaraat:</u>

Gegevens over de farmacokinetiek van formoterol in plasma werden verzameld bij gezonde vrijwilligers na inhalatie van doseringen die hoger waren dan de aanbevolen hoeveelheid, en in COPD-patiënten na inhalatie van therapeutische doseringen.

Absorptie
Na inhalatie van een enkelvoudige dosis van 120 microgram formoterolfumaraat bij gezonde vrijwilligers, werd formoterol snel opgenomen in het plasma, met een maximale concentratie van 91,6 pg/ml binnen 5 minuten na inhalatie. Bij COPD-patiënten die gedurende 12 weken tweemaal daags met 12 of 24 microgram formoterolfumaraat werden behandeld, lagen de plasmaconcentratie van formoterol tussen de 4,0 en 8,9 pg/ml en 8,0 en 17,3 pg/ml binnen respectievelijk 10 minuten, 2 uur en 6 uur na inhalatie.

Studies naar de cumulatieve excretie van formoterol en/of de RR- en SS-enantiomeren in de urine na inhalatie van droog poeder (12-96 microgram) of aërosolmiddelen (12-96 microgram), toonden aan dat de absorptie lineair steeg met de dosis.

Na toediening van 12 of 24 microgram formoterolpoeder tweemaal daags gedurende 12 weken was de excretie van onveranderd formoterol in de urine toegenomen met 63-73% bij volwassen astmapatiënten, met 19-38% bij volwassen COPD-patiënten en met 18-84% bij kinderen. Dit wijst op een bescheiden en zelf beperkende accumulatie van formoterol in het plasma na herhaalde dosering.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van formoterol is 61-64% (34% voornamelijk aan albumine).

Er is geen verzadiging van bindingsplaatsen in de met therapeutische doses bereikbare concentraties. De formoterolconcentraties die werden gebruikt om de plasma-eiwitbinding te beoordelen, waren hoger dan de concentraties die werden bereikt in het plasma na inhalatie van een enkelvoudige dosis van 120 microgram.

Biotransformatie

Formoterol wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme, waarbij rechtstreekse glucuronidatie de belangrijkste route van biotransformatie is. Een andere weg is O-demethylering gevolgd door een verdere glucuronidatie. Minder belangrijke routes omvatten sulfaatconjugatie van formoterol en deformylering gevolgd door sulfaatconjugatie. Meerdere isozymen katalyseren de glucuronidatie (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 en 2B15) en O-demethylering (CYP 2D6, 2C19, 2C9 en 2A6) van formoterol, wat de kans op metabole geneesmiddel-geneesmiddel interactie gering maakt. In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de cytochroom P450 isozymen niet. De kinetiek van formoterol is gelijk na eenmalige en herhaalde toediening, wat aangeeft dat er geen auto-inductie of inhibitie van het metabolisme optreedt.

Eliminatie
Bij astmapatiënten en COPD-patiënten die gedurende 12 weken tweemaal daags 12 of 24 microgram formoterolfumaraat kregen toegediend werd respectievelijk ongeveer 10% en 7% van de dosering als onveranderd formoterol aangetroffen in de urine. Bij astmatische kinderen werd ongeveer 6% van de dosering als onveranderd formoterol aangetroffen in de urine na meervoudige dosering van 12 en 24 microgram. De RR- en SS-enantiomeren maakten respectievelijk 40% en 60% uit van het onveranderd formoterol dat in de urine aanwezig was, na enkelvoudige doses (12 tot 120 microgram) bij gezonde vrijwilligers en na enkelvoudige en meervoudige doses bij astmapatiënten.
Na een enkelvoudige orale dosis ^{3}H-formoterol, werd 59-62% van de dosis aangetroffen in de urine en 32-34% in de feces. De renale klaring van formoterol is 150 ml/min.

De plasmakinetiek van formoterol en de urinaire excretiesnelheid bij volwassen vrijwilligers geeft aan dat er na inhalatie een bifasisch verloop van de eliminatie plaatsvindt, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van de RR- en SS-enantiomeren van respectievelijk 13,9 en 12,3 uur.
Piekexcretie wordt snel bereikt, binnen 1,5 uur.
Ongeveer 6,4-8% van de dosis werd als onveranderd formoterol aangetroffen in de urine. Hiervan was 40% en 60% van respectievelijk de RR- en SS-enantiomeren.

<u>Flutiform (combinatie fluticasonpropionaat/formoterolfumaraat)</u>

Een aantal studies hebben de farmacokinetische eigenschappen van fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat uit Flutiform vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen, zowel gelijktijdig als apart toegediend.

Er is grote variabiliteit zowel binnen als tussen de farmacokinetische studies, maar in het algemeen is er een trend dat de systemische blootstelling van fluticason en formoterol minder is bij de vaste combinatie van fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat dan bij gelijktijdige toediening als afzonderlijke componenten.
Farmacokinetische equivalentie tussen Flutiform en de afzonderlijke producten is niet aangetoond. Lange-termijn data van Flutiform versus fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Absorptie
<u>Flutiform – fluticasonpropionaat</u>
Na inhalatie van een enkelvoudige dosis van 250 microgram fluticasonpropionaat in 2 doses van Flutiform 125 microgram/5 microgram, werd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers snel opgenomen in het plasma, en werd binnen 45 minuten na inhalatie een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van fluticason bereikt van 32,8 pg/ml. Bij astmapatiënten die enkelvoudige doses fluticasonpropionaat uit Flutiform kregen, werd binnen 20-30 minuten een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 15,4 pg/ml en 27,4 pg/ml bereikt voor doseringen van respectievelijk 100 microgram/10 microgram (2 doses van Flutiform 50 microgram/5 microgram) en 250 microgram/10 microgram (2 doses van Flutiform 125 microgram/5 microgram).

In studies met meervoudige doses bij gezonde vrijwilligers resulteerden Flutiform doses van 100 microgram/10 microgram, 250 microgram/10 microgram en 500 microgram/20 microgram tot een gemiddelde maximale fluticason-plasmaconcentratie van respectievelijk 21,4, 25,9 tot 34,2 en 178 pg/ml.

De gegevens over de doses van 100 microgram/10 microgram en 250 microgram/10 microgram werden verzameld met behulp van een inhalator zonder voorzetkamer en de gegevens over de dosis van 500 microgram/20 microgram werden verzameld met behulp van een inhalator met voorzetkamer. Het gebruik van een AeroChamber Plus® voorzetkamer verhoogt de gemiddelde systemische biobeschikbaarheid (wat gelijk staat aan pulmonaire absorptie) van fluticason met 35% bij gezonde vrijwilligers vergeleken met toediening van Flutiform met enkel een pMDI.

Flutiform – formoterolfumaraat
Na een enkelvoudige dosis Flutiform bij gezonde vrijwilligers, resulteerde een dosering van 20 microgram formoterolfumaraat uit 2 doses van Flutiform 250 microgram/10 microgram tot een gemiddelde maximale formoterol-plasmaconcentratie van 9,92 pg/ml binnen 6 minuten na inhalatie. Na meervoudige doses Flutiform, resulteerde 20 microgram formoterolfumaraat uit 2 doses van Flutiform 250 microgram/10 microgram tot een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van formoterol van 34,4 pg/ml.

Gebruik van een AeroChamber Plus® voorzetkamer verlaagt de gemiddelde systemische biobeschikbaarheid van formoterol met 25% bij gezonde vrijwilligers vergeleken met toediening van Flutiform met enkel een pMDI. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een verminderde absorptie vanuit het maagdarmkanaal bij gebruik van een voorzetkamer, die de verwachte overeenkomstige toename in pulmonaire absorptie overstijgt.

Distributie
Er is momenteel geen informatie beschikbaar over de plasma-eiwitbinding die specifiek van toepassing is op fluticasonpropionaat of formoterolfumaraat uit Flutiform.

Biotransformatie
Er zijn momenteel geen gegevens bekend over het specifieke metabolisme van fluticasonpropionaat of formoterolfumaraat bij inhalatie van Flutiform.

Eliminatie
Fluticasonpropionaat
Na inhalatie van fluticasonpropionaat uit 2 doses van Flutiform 250 microgram/10 microgram heeft fluticasonpropionaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 14,2 uur.

Formoterolfumaraat
Na inhalatie van formoterolfumaraat uit 2 doses van Flutiform 250 microgram/10 microgram heeft formoterolfumaraat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6,5 uur. Minder dan 2% van een enkelvoudige dosis formoterolfumaraat uit Flutiform wordt uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die in dierstudies is waargenomen met formoterolfumaraat en fluticasonpropionaat, zowel in combinatie of afzonderlijk toegediend, bestond grotendeels uit effecten die gerelateerd zijn aan overmatige farmacologische activiteit. Cardiovasculaire effecten waren gerelateerd aan toediening van formoterol en omvatten hyperemie, tachycardie, aritmie en myocardiale laesies. Bij toediening van de combinatie werd noch een toename in toxiciteit noch onverwachte bevindingen waargenomen.

Reproductiestudies met Flutiform in ratten en konijnen bevestigde de bekende embryo-foetale effecten van de twee afzonderlijke componenten waaronder foetale groeiretardatie, onvolledige ossificatie, embryosterfte, gespleten verhemelte, oedeem en skeletafwijkingen. Deze effecten zijn waargenomen bij lagere blootstellingen dan degenen die verwacht worden bij gebruik van de klinische maximaal aanbevolen dosering. In mannelijke ratten werd een iets verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij zeer hoge systemische blootstelling aan formoterol.

Formoterolfumaraat noch fluticasonpropionaat waren in standaard *in vitro* en *in vivo* testen genotoxisch wanneer deze afzonderlijk werden getest. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met de combinatie. Er is geen carcinogene potentie vastgesteld voor fluticasonpropionaat. Een lichte toename van de incidentie van benigne tumoren in de voortplantingsorganen werd vastgesteld in vrouwelijke muizen en ratten na toediening van formoterol. Dit effect wordt gezien als een klasse effect in knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doseringen bèta-2-agonisten en wijst niet op enig potentieel risico op carcinogeniteit bij de mens.

Preklinische studies met HFA 227 lieten geen bijzondere risico's zien voor de mens, gebaseerd op studies naar herhaalde-dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductie-toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcromoglicaat
Ethanol (watervrij)
Apafluraan HFA 227

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na opening: 3 maanden na opening van het aluminium zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Als de inhalator is blootgesteld aan temperaturen beneden het vriespunt moet de patiënt worden geadviseerd de inhalator 30 minuten op kamertemperatuur te laten opwarmen, en deze vervolgens opnieuw klaar te maken voor gebruik (zie rubriek 4.2).
Het busje bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C. Niet lek prikken, breken of verbranden, ook niet als het busje leeg lijkt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

120 doses per inhalator.

De verstuiver is wit met een geïntegreerde grijze dosisindicator en een lichtgrijs beschermkapje voor het mondstuk. De suspensie zit in een aluminium spuitbusje, voorzien van een standaard doseerklep. Dit spuitbusje is geplaatst in een *press-and-breathe* verstuiver met beschermkap voor het mondstuk (beide van polypropyleen) en een geïntegreerde dosisindicator die het aantal resterende doses (pufs) aangeeft. Elke container geeft 120 doses. De gemonteerde dosisaërosol bevindt zich in een zak van aluminiumfolie, verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:
1 inhalator (120 doses)
multipack van 3 x 1 inhalator (120 doses)

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik van het medische product staan beschreven in rubriek 4.2.

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Leusderend 16
3832 RC Leusden

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

Flutiform 50 microgram/5 microgram: RVG 107222
Flutiform 125 microgram/5 microgram: RVG 107242
Flutiform 250 microgram/10 microgram: RVG 107243

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2012
Datum van hernieuwing van de vergunning: 10 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 01 december 2022