

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AirFluSal Forspiro 50/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis van AirFluSal Forspiro 50/500 microgram geeft:

50 microgram salmeterol (als salmeterol xinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat af overeenkomende met een afgegeven dosis van:

45 microgram salmeterol (als salmeterol xinafoaat) en 465 microgram fluticasonpropionaat

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat: 11,95 mg per afgemeten dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit, homogeen poeder.

Het voorverdeelde poeder in een foliestrip wordt afgegeven door een paars, plastic hulpmiddel voor droge-poederinhalatie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Astma

AirFluSal Forspiro is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende  $\beta_2$ -agonist en inhalatiesteroïd) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroïd per inhalatie en een kortwerkende  $\beta_2$ -agonist per inhalatie die “indien nodig” wordt gebruikt
- bij patiënten die al onder controle zijn met een corticosteroïd en een langwerkende  $\beta_2$ -agonist per inhalatie.

#### Chronische obstructieve longziekten (COPD)

AirFluSal Forspiro is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD ( $FEV_1 < 60\%$  van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir)) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen hebben ondanks regelmatig gebruik van een bronchusverwijder.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Wijze van toediening:

AirFluSal Forspiro is uitsluitend voor gebruik per inhalatie.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat AirFluSal Forspiro 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/fluticason optimaal blijft en uitsluitend op advies van de arts gewijzigd wordt.

**De dosering moet getitreerd worden naar de laagst mogelijke dosering waarbij de symptomen effectief onder controle blijven. Wanneer de symptomen onder controle gehouden worden met tweemaal daags de laagst beschikbare sterkte van de combinatie, kan als volgende stap van de behandeling een test met alleen het corticosteroid per inhalatie overwogen worden.**

Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende  $\beta_2$ -agonist nodig hebben, worden getitreerd naar salmeterol/fluticason eenmaal daags, wanneer daarmee volgens de voorschrijver de aandoening voldoende onder controle gehouden wordt. Bij een eenmaal daagse toediening wordt het aanbevolen de dosis 's avonds toe te dienen als de patiënt nachtelijke symptomen heeft en 's morgens als de patiënt vooral overdag symptomen heeft.

Patiënten moeten de sterkte van AirFluSal Forspiro krijgen die de juiste dosering fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun aandoening. Als een individuele patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen regime liggen, dienen de gepaste doseringen van de  $\beta_2$ -agonist en/of het corticosteroid te worden voorgeschreven.

### Dosering

De aanbevolen dosering is als volgt:

#### *Astma*

##### Volwassenen:

Tweemaal daags één inhalatie van 500 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol.

Een korte proefperiode met salmeterol/fluticason kan overwogen worden als startonderhoudstherapie bij volwassenen met matig, persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijks symptomen, dagelijks gebruik van "noodmedicatie" en matige tot ernstige belemmering van de luchtstroom), voor wie een snelle beheersing van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal daags één inhalatie van 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat (apart of als vaste combinatie).

Zodra de 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 van de patiënt is belangrijk bij de afbouw van de behandeling.

Een duidelijk voordeel is niet aangetoond in vergelijking met alleen fluticasonpropionaat per

inhalatie bij gebruik als startonderhoudstherapie wanneer een of twee criteria voor ernst van astma afwezig zijn. In het algemeen blijven inhalaticorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. AirFluSal Forspiro is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij lichte astma.

De sterkte salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/100 microgram is niet bedoeld voor volwassenen en kinderen met ernstig astma; het wordt aanbevolen bij patiënten met ernstig astma eerst de geschikte dosering inhalaticorticosteroïd vast te stellen, voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Voor doseringen die met AirFluSal Forspiro niet bereikt kunnen worden, zijn andere sterktes van salmeterol/fluticason formuleringen beschikbaar.

### **COPD**

#### **Volwassenen:**

Tweemaal daags één inhalatie van 500 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol.

#### **Speciale patiëntengroepen:**

Het is niet nodig de dosering aan te passen bij ouderen of bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van AirFluSal Forspiro bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### **Pediatrische patiënten:**

AirFluSal Forspiro mag niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Zie rubriek 6.6 voor de gebruiksaanwijzing.

## **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**

AirFluSal Forspiro is niet bestemd voor de behandeling van acute astmasymptomen, waarbij een snel- en kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Het moet patiënten aangeraden worden hun inhalator voor het verlichten van een acute astma-aanval altijd binnen handbereik te hebben.

Patiënten mogen niet met AirFluSal Forspiro beginnen tijdens een exacerbatie of als er sprake is van een significante verslechtering of een acute achteruitgang van hun astma.

Ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens behandeling met AirFluSal Forspiro. Patiënten moet worden verzocht met de medicatie door te gaan maar medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden nadat met AirFluSal Forspiro is gestart.

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

Een plotselinge en toenemende verslechtering van de astma kan potentieel levensbedreigend zijn, en de patiënt moet dan direct worden gezien door een arts. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroiden in overweging worden genomen.

Als de astmasymptomen eenmaal onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis AirFluSal Forspiro geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien als de behandeling wordt afgebouwd. De laagste werkzame dosis AirFluSal Forspiro moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Omdat patiënten met COPD die een exacerbatie hebben, gewoonlijk behandeld worden met systemische corticosteroiden, moet patiënten worden verzocht om medisch advies in te winnen als symptomen verergeren met AirFluSal Forspiro.

De behandeling met AirFluSal Forspiro mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met astma, vanwege het risico op exacerbatie. De dosering moet geleidelijk verminderd worden onder toezicht van een arts. Voor patiënten met COPD kan het staken van de behandeling ook gepaard gaan met symptomatische destabilisatie. Ook bij hen moet dit onder toezicht van een arts gebeuren.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiesteroïden is voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een actieve of latente longtuberculose en mycotische, virale of andere luchtweginfecties. Indien geïndiceerd moet direct een geschikte behandeling worden gestart.

Zelden kan AirFluSal Forspiro bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken, zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriumfibrilleren, en een lichte voorbijgaande reductie van het serumkalium geven. AirFluSal Forspiro moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyrotoxicose of ongecorrigeerde hypokaliëmie of bij patiënten die neigen tot lage serumkaliumwaarden.

Zeer zelden is een stijging van bloedglucosespiegels beschreven (zie rubriek 4.8) en hier moet rekening mee worden gehouden wanneer AirFluSal Forspiro wordt voorgeschreven aan patiënten met diabetes mellitus in de anamnese.

Net zoals bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid na inhalatie. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten direct worden behandeld. AirFluSal Forspiro moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet met een andere therapie worden begonnen.

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met  $\beta_2$ -agonisten, zoals een tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn gemeld maar zijn van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling.

AirFluSal Forspiro bevat per dosis 11,95 milligram lactose. Deze hoeveelheid zal normaal gesproken geen problemen geven bij patiënten met overgevoeligheid voor lactose.

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroid voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doses gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder andere Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (vooral bij kinderen). (zie onder het hiernavolgende subkopje *Pediatrie patiënten* voor informatie over de systemische effecten van geïnhaleerde corticosteroiden bij kinderen en adolescenten). **Het is daarom belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt geëvalueerd en de dosis van het geïnhaleerde corticosteroid wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering waarbij de astma onder controle blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met een hoge dosis corticosteroid per inhalatie kan resulteren in onderdrukking van de bijnierfunctie en een acute bijnieraanval. Zeer zelden zijn onderdrukking van de bijnierfunctie en acute bijnieraanval beschreven bij doses van fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1.000 microgram. Situaties die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken zijn onder andere trauma, operatie, infectie en elke snelle dosisverlaging. De symptomen zijn meestal vaag en kunnen omvatten: anorexia, abdominale pijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en convulsies. Tijdens perioden van stress of bij een operatie dient te worden overwogen of toediening van een aanvullend systemisch corticosteroid nodig is.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zal de behoefte aan orale corticosteroiden minimaal zijn, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroiden zijn behandeld, kan de bijnierfunctie 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 doses corticosteroiden nodig gehad hebben, kunnen dit risico lopen. Er dient in noodsituaties en perioden van stress altijd rekening te worden gehouden met dit risico op aanhoudende verslechtering van de bijnierfunctie, waarbij een passende behandeling met corticosteroiden overwogen dient te worden. Het kan nodig zijn om de mate van onderdrukking van de bijnierfunctie door een specialist te laten beoordelen alvorens een electieve procedure wordt ondergaan.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma sterk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroidbijwerkingen in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroid bijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met

andere krachtige CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten (zie rubriek 4.5).

#### 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 corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

Resultaten van een grote klinische studie (de Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) wezen bij Afro-Amerikaanse patiënten in de richting van een groter risico op ernstige luchtweggerelateerde problemen of op overlijden met salmeterol dan met placebo (zie rubriek 5.1). Het is onbekend of dit toegeschreven moet worden aan farmacogenetische factoren of aan andere oorzaken. Patiënten met zwarte Afrikaanse of Afro-Caribische voorouders moet daarom worden verzocht door te gaan met de medicatie maar medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden tijdens het gebruik van AirFluSal Forspiro.

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 op systemische bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

#### Visusstoornis

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

$\beta$ -Adrenerge blokkers kunnen de effecten van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve  $\beta$ -blokkers dienen te worden vermeden tenzij er dwingende

redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met  $\beta_2$ -agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden in geval van acute, ernstige astma, aangezien dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere  $\beta$ -sympathicomimetica kan een potentieel additief effect hebben.

#### Fluticasonpropionaat

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, als gevolg van het omvangrijke first-pass metabolisme en de hoge systemische klaring door cytochroom P450 3A4 in de darm en de lever. Daarom zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties met fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, verhoogde ritonavir (een zeer krachtige cytochroom-P450 3A4-remmer) 100 mg b.i.d. de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat enkele honderden keer, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolserumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename van de fluticasonpropionaatplasma'spiegels wordt verwacht. Cushing's syndroom en bijniersuppressie zijn beschreven. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op 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 plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol en geneesmiddelen die cobicistat bevatten en matig sterke CYP3A remmers zoals erytromycine, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaatblootstelling en het risico op systemische bijwerkingen. 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.

#### 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 van de plasma-salmeterolblootstelling (1,4-voudige C<sub>max</sub> 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 of de accumulatie van salmeterol bij herhaalde inhalatie.

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, telitromycine, ritonavir).

#### Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 milligram oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram tweemaal daags geïnhaleerd) bij 15 gezonde personen gedurende zes dagen resulteerde in een kleine maar statistisch niet significante toename van de salmeterolblootstelling (1,4-voudige C<sub>max</sub> en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine ging niet gepaard met ernstige bijwerkingen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Uit een matig aantal gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) blijkt geen misvorming of foetale/neonatale toxiciteit van salmeterol en fluticasonpropionaat. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit na toediening van  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van AirFluSal Forspiro door zwangere vrouwen mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosering van fluticasonpropionaat die nodig is voor een adequate astmabeheersing, moet worden gebruikt 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 lacterende ratten worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden genomen of de borstvoeding of de behandeling met AirFluSal Forspiro wordt gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij mensen. Dieronderzoek heeft echter geen effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid aangetoond.



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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

Aangezien AirFluSal Forspiro salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen bijwerkingen van dezelfde soort en ernst worden verwacht als bij elk van deze twee componenten individueel. Het optreden van extra bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee componenten is niet gerapporteerd.

Bijwerkingen die zijn opgetreden in samenhang met salmeterol/fluticasonpropionaat worden 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); 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 Pneumonie (bij COPD-patiënten) Bronchitis Slokdarmcandidiasis	vaak vaak <sup>1,3,5</sup> vaak <sup>1,3</sup> zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen: Overgevoeligheidsreacties van de huid Angio-oedeem (voornamelijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem) Respiratoire symptomen (dyspnoe) Respiratoire symptomen (bronchospasmen) Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock	soms zelden soms zelden zelden
Endocriene aandoeningen	Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid	zelden <sup>4</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie Hyperglykemie	vaak <sup>3</sup> soms <sup>4</sup>
Psychische stoornissen	Angst Slaapstoornissen	soms soms

	Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen) Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	zelden niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	zeer vaak <sup>1</sup> soms
Oogaandoeningen	Cataract Glaucoom Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	soms zelden <sup>4</sup> Niet bekend
Hartaandoeningen	Palpataties Tachycardie Hartaritmieën (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) Atriumfibrilleren Angina pectoris	soms soms zelden soms soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis Irritatie van de keel Heesheid/dysfonie Sinusitis Paradoxe bronchospasme	zeer vaak <sup>2,3</sup> vaak vaak vaak <sup>1,3</sup> zelden <sup>4</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Contusies	vaak <sup>1,3</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spiërkrampen Traumatische fracturen Artralgie Myalgie	vaak vaak <sup>1,3</sup> vaak vaak

<sup>1</sup> Vaak gemeld bij placebo.

<sup>2</sup> Zeer vaak gemeld bij placebo.

<sup>3</sup> Over 3 jaar gemeld in een COPD-studie.

<sup>4</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>5</sup> Zie rubriek 5.1.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met een  $\beta_2$ -agonist, zoals tremor, palpataties en hoofdpijn, zijn gemeld, maar zijn meestal voorbijgaand en verminderen bij regelmatige behandeling.

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

Door de fluticasonpropionaat kan bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en de keel en, zelden, van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis kan worden verlicht door na het gebruik van dit middel 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, waarbij de behandeling met Salmeterol/Fluticason kan worden voortgezet.

#### Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten omvatten Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook last krijgen van angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over overdosering met AirFluSal Forspiro. Beschikbare gegevens over overdosering met de individuele componenten volgen hieronder:

De tekenen en symptomen van overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, toegenomen systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Indien de behandeling met AirFluSal Forspiro moet worden gestaakt wegens een overdosering met de  $\beta$ -agonistische component van het geneesmiddel, dan moet een adequate alternatieve corticosteroïdtherapie worden overwogen. Bovendien kan hypokaliëmie voorkomen, vandaar dat de serumkaliumgehalten gecontroleerd moeten worden. Kaliumsuppletie worden overwogen.

**Acute overdosering:** Acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de therapeutische dosis kan leiden tot tijdelijke suppressie van de bijnierfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, aangezien de bijnierfunctie binnen enkele dagen herstelt. Dit verloop kan door het meten van de plasmacortisolspiegel worden gecontroleerd.

**Chronische overdosering met géinhaleerd fluticasonpropionaat:** De bijnierschorsreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroïd kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is vastgesteld, moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroïd in de aanbevolen dosering worden voortgezet. Zie rubriek 4.4: risico op bijniersuppressie. Bij zowel gevallen van acute als van chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet de behandeling met AirFluSal Forspiro worden voortgezet in een geschikte dosering die de symptomen onder controle te houdt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen; adrenergica in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica.

ATC-code: R03AK06

#### Werkingsmechanisme:

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

#### **Salmeterol:**

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur)  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonist, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langere bronchodilatatie, van ten minste 12 uur, dan conventionele kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten in de aanbevolen doseringen.

#### **Fluticasonpropionaat:**

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### **Klinische studies bij astma**

In een 12 maanden durende studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), bij 3.416 volwassenen en adolescenten met persisterend astma, werden de veiligheid en effectiviteit van salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met die van een inhalatiecorticosteroid (ICS) alleen (fluticasonpropionaat). Dit om te bepalen of de doelstellingen van astmamanagement haalbaar waren. De dosering werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat *\*\*totale astmabeheersing* was verkregen of totdat de hoogste dosering van het bestudeerde geneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmabeheersing bereikten met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met ICS alleen en dat deze beheersing werd bereikt met een lagere corticosteroiddosis.

*Goede astmabeheersing* werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met ICS alleen. De behandelingsduur waarbij 50% van de patiënten de eerste individuele *goed beheerste* week bereikte, was 16 dagen voor salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van steroid-naïeve astmapatiënten was de tijd tot een individuele *goed beheerste* week 16 dagen in de groep die met salmeterol/fluticasonpropionaat behandeld werd, vergeleken met 23 dagen bij behandeling met ICS.

De studieresultaten toonden aan:

<b>Percentage patiënten dat *goed beheerst (WC) en **totaal beheerst (TC) astma bereikte in 12 maanden</b>				
<b>Prestudiebehandeling</b>	salmeterol/fluticasonpropionaat		fluticasonpropionaat	
	WC	TC	WC	TC
<b>Geen ICS</b> (alleen kortwerkende bronchusverwijders)	78%	50%	70%	40%
<b>Lage dosis ICS</b> ( $\leq 500$ microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
<b>Matige dosis ICS</b> (500-1.000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
<b>Gepoolde resultaten over de 3 behandelingsniveaus</b>	71%	41%	59%	28%

\*WC: Goede astmabeheersing: minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als “symptomen gedurende een korte periode van de dag”), minder dan of gelijk aan 2 dagen SABA-gebruik en minder dan of gelijk aan 4 gebeurtenissen per week, groter dan of gelijk aan 80% van voorspelde ochtend expiratoire piekstroom, geen nachtelijk ontwaken, geen exacerbaties en geen aanpassing van medicatie als gevolg van bijwerkingen.

\*\*TC: Totale astmabeheersing: geen symptomen, geen SABA-gebruik,  $\geq 80\%$  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 persisterend astma, voor wie een snelle beheersing van astma essentieel is (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallelle-groepsstudie bij 318 patiënten ( $\geq 18$  jaar) met persisterend astma werden gedurende twee weken de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van tweemaal daags twee inhalaties (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 tweemaal daags één inhalatie, resulteerde in een lichte stijging van  $\beta$ -agonist-gerelateerde bijwerkingen (tremor, 1 patiënt [1%] versus 0; palpitaties, 6 [3%] versus 1 [ $<1\%$ ]; spierkrampen, 6 [3%] versus 1 [ $<1\%$ ]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijvoorbeeld orale candidiasis, 6 [6%] versus 16 [8%]; heesheid, 2 [2%] versus 4 [2%]). Indien de arts verdubbeling van de dosering AirFluSal Forspiro overweegt bij volwassen patiënten die aanvullende kortdurende (tot maximaal 14 dagen) inhalatiecorticosteroidetherapie nodig hebben, moet de lichte toename van de  $\beta$ -agonist-gerelateerde bijwerkingen worden meegewogen.

In onderzoek SAM101667 bij 158 kinderen van 6 tot 16 jaar oud met symptomatische astma is de combinatie salmeterol/fluticasonpropionaat even effectief als het verdubbelen van de dosering fluticasonpropionaat beoordeeld op symptoomcontrole en longfunctie. Dit onderzoek was niet opgezet om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

### Klinische studies bij COPD

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op de totale mortaliteit te bepalen van een behandeling met tweemaal daags salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat of placebo. COPD-patiënten met een FEV<sub>1</sub> uitgangswaarde <60% van de voorspelde normale longfunctie (prebronchodilatoir) werden gerandomiseerd voor dubbel-geblindeerde medicatie. Gedurende de studie mochten de patiënten hun normale COPD-therapie gebruiken, met uitzondering van andere corticosteroïden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en chronische systemische corticosteroïden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht of de studiemedicatie gestaakt was of niet. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na 3 jaar voor salmeterol/fluticasonpropionaat vs. placebo.

	<b>Placebo</b> N=1.524	<b>Salmeterol</b> <b>50</b> N=1.521	<b>FP 500</b> N=1.534	<b>Salmeterol/FP 50/500</b> N=1.533
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal doden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico vs placebo (BI) p-waarde	n.v.t.	0,897 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 <sup>1</sup>
Relatief risico salmeterol/FP 50/500 vs componenten (BI) p-waarde	n.v.t.	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	n.v.t.
<sup>1</sup> Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interim-analyses van de primaire effectiviteitsvergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rokers				

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat, maar niet statistisch significant bij  $p \leq 0,05$ .

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

In vergelijking met behandeling met salmeterol, fluticasonpropionaat en placebo was het gemiddelde aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar met salmeterol/fluticasonpropionaat significant lager (gemiddelde incidentie in de salmeterol/fluticasonpropionaat-groep was 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de fluticasonpropionaatgroep en 1,13 in de placebogroep). Dit komt neer op een reductie van 25% in de incidentie van matige tot ernstige exacerbaties (95% BI: 19%-31%;  $p < 0,001$ ) in vergelijking met placebo, 12% reductie in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5%-19%,  $p = 0,002$ ) en 9% reductie in vergelijking met fluticasonpropionaat (95% BI: 1%-16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterol en fluticasonpropionaat verminderden de exacerbatie-incidentie significant in vergelijking met placebo, met respectievelijk 15% (95% BI: 7%-22%;  $p < 0,001$ ) en 18% (95% BI: 11%-24%;  $p < 0,001$ ).

De gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), was met alle actieve behandelingen beter dan met placebo. 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 dit -2,2 eenheden ( $p < 0,001$ ) en vergeleken met fluticasonpropionaat was dit -1,2 eenheden ( $p = 0,017$ ). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte waarschijnlijkheid om in 3 jaar een pneumonie als bijwerking te krijgen was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor fluticasonpropionaat en 19,6% voor salmeterol/fluticasonpropionaat (relatief risico voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo: 1,64, 95% BI: 1,33-2,01,  $p < 0,001$ ). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden; het aantal doden tijdens behandeling dat primair werd toegeschreven aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor fluticasonpropionaat en 8 voor salmeterol/fluticasonpropionaat. Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% fluticasonpropionaat en 6,3% salmeterol/fluticasonpropionaat); het relatieve risico voor salmeterol/fluticasonpropionaat versus placebo was 1,22, 95% BI: 0,87-1,72,  $p = 0,248$ .

Placebo-gecontroleerde klinische studies van 6 en 12 maanden hebben aangetoond dat regelmatig gebruik van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 microgram de longfunctie verbetert en de kortademigheid en het gebruik van aanvalsmedicatie vermindert.

De studies SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde replicatiestudies met parallelle groepen waarin het effect van salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bid (een dosering die in de EU niet is geregistreerd voor de behandeling van COPD) werd vergeleken met salmeterol 50 microgram bid op de jaarsincidentie van matige/ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD met een FEV<sub>1</sub> lager dan 50% voorspeld en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verergering van de symptomen waarvoor behandeling met orale corticosteroïden en/of antibiotica of ziekenhuisopname noodzakelijk was.

De studies hadden een vier weken durende inlooperperiode; in deze periode kregen alle patiënten open-label salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 om de COPD-farmacotherapie te standaardiseren en om de ziekte te stabiliseren voordat werd gerandomiseerd naar geblindeerde studiemedicatie die gedurende 52 weken werd gebruikt. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 (totale ITT  $n = 776$ ) of salmeterol

(totale ITT n=778). Voor de inloop staakten de patiënten het gebruik van eerder gebruikte COPD-medicatie behalve kortwerkende bronchodilatoren. Het gelijktijdige gebruik van langwerkende inhalatie-bronchodilatoren ( $\beta_2$ -agonisten en anticholinergica), ipratropium/salbutamol combinatieproducten, orale  $\beta_2$ -agonisten en theofyllinepreparaten was 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 salbutamol naar behoefte gedurende de studieperiode.

De resultaten van beide studies lieten zien dat behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 resulteerde in een significant lager jaarlijks aantal matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043; respectievelijk 1,06 en 1,53 per patiënt per jaar, aantalratio van 0,70, 95% BI: 0,58-0,83,  $p < 0,001$ ; SCO100250; respectievelijk 1,10 en 1,59 per patiënt per jaar, aantalratio van 0,70, 95% BI: 0,58-0,83,  $p < 0,001$ ). De resultaten voor de secundaire werkzaamheidscriteria (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse aantal exacerbaties dat orale corticosteroiden vereiste en de ochtend- $FEV_1$  pre-toediening) lieten zien dat salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 bid 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 salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bid groep vergeleken met salmeterol. Pneumonie-gerelateerde gebeurtenissen werden gemeld bij 55 (7%) van de patiënten op salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bid en bij 25 (3%) voor salmeterol. De toegenomen incidentie van gerapporteerde pneumonie met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/250 microgram bid lijkt van vergelijkbare grootte als de incidentie die werd gerapporteerd na de behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat 50/500 bid in de TORCH-studie.

### De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle onderzoeksgroepen, met een studieduur van 28 weken, die in de USA werd uitgevoerd. In aanvulling op hun gebruikelijke astmamedicatie werden 13.176 patiënten gerandomiseerd naar salmeterol (50 microgram bid) en 13.179 patiënten naar placebo. Patiënten met astma werden in de studie opgenomen als ze 12 jaar of ouder waren en astmamedicatie gebruikten (langwerkende bronchusverwijders waren niet toegestaan). Het basale ICS-gebruik aan het begin van de studie werd genoteerd, tijdens de studie was dit echter niet vereist. Het primaire eindpunt in de SMART-studie was het aantal patiënten dat overleed aan luchtweg-gerelateerde problemen plus het aantal patiënten dat luchtweg-gerelateerde, levensbedreigende ervaringen had.

De voornaamste resultaten van SMART: het primaire eindpunt

Patiëntengroep	Aantal primaire-eindpuntgebeurtenissen/ aantal patiënten		Relatief risico (95% BI)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91, 2,14)



Patiënten die ICS gebruikten	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)
Patiënten die geen ICS gebruikten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Afro-Amerikaanse patiënten</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

(Risico is vetgedrukt bij statistische significantie op 95%-niveau.)

De voornaamste resultaten van SMART op basis van het ICS-gebruik aan het begin van de studie: secundaire eindpunten

	Aantal secundaire-eindpuntgebeurtenissen /aantal patiënten		Relatief risico (95% BI)
	salmeterol	placebo	
<b>Luchtweg-gerelateerd overlijden</b>			
Patiënten die ICS gebruikten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Patiënten die geen ICS gebruikten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
<b>Astma-gerelateerd overlijden plus levensbedreigende ervaringen</b>			
Patiënten die ICS gebruikten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
<b>Patiënten die geen ICS gebruikten</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
<b>Astma-gerelateerd overlijden</b>			
Patiënten die ICS gebruikten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Patiënten die geen ICS gebruikten	9/7.049	0/7.041	*

\* kon niet worden berekend omdat er geen gebeurtenissen waren in de placebogroep.

Risico is vetgedrukt bij statistische significantie op 95%-niveau. De secundaire eindpunten in bovenstaande tabel bereikten statistisch significantie in de gehele populatie.

De secundaire eindpunten overlijden plus levensbedreigende ervaringen ongeacht de oorzaak, overlijden ongeacht de oorzaak of ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak bereikten geen statistische significantie in de gehele populatie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor de farmacokinetische eigenschappen kunnen de componenten apart 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 plasmaconcentratie door de lage plasmaspiegels bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die na inhalatie worden bereikt.

#### Fluticasonpropionaat:

##### Absorptie:

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkele dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers varieert tussen ongeveer 5 en 11% van de nominale dosis afhankelijk van het gebruikte inhalatiesysteem. Bij patiënten met astma of COPD is een lagere systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat geconstateerd.

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats door de longen en is in eerste instantie snel en houdt vervolgens aan. Het restant van de geïnhaleerde doses kan ingeslikt worden, maar draagt minimaal bij aan de systemische blootstelling vanwege de lage wateroplosbaarheid en het presystemische metabolisme, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire stijging van de systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde 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 metabolisering naar een inactieve carbonzuurmetabooliet, door het cytochroom-P450-enzym CYP3A4. Andere niet-geïdentificeerde metaboolieten 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 metaboolieten. Het grootste gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden via de feces als metaboolieten en onveranderd geneesmiddel.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De enige veiligheids effecten, gezien in dierstudies met salmeterol xinafoaat en fluticasonpropionaat (apart gegeven), die relevant kunnen zijn voor humaan gebruik, zijn effecten geassocieerd met een overmatige farmacologische werking.

In reproductiestudies met dieren is aangetoond dat glucocorticosteroiden malformaties induceren (gespleten gehemelte, skeletmalformaties). Deze waarnemingen in dierexperimenten lijken echter niet relevant te zijn voor humaan gebruik bij de aanbevolen doseringen. In dieronderzoek met salmeterol xinafoaat is embryofoetale toxiciteit alleen waargenomen bij blootstelling aan hoge doses. Na gelijktijdige toediening is een toegenomen incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige ossificatie van het achterhoofd waargenomen bij ratten bij doses die gepaard gaan met bekende glucocorticoïd-geïnduceerde abnormaliteiten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De plastic materialen van de inhalator zijn:  
acrylonitriëlbutadieenstyreen, methyl-methacrylaat acrylonitriëlbutadieenstyreen,  
polyoxymethyleen en polybutyleen tereftalaat.

De plastic inhalator bevat een OPA/Al/PVC-Al foliestrip met 60 voorverdeelde doses poedermengsel.

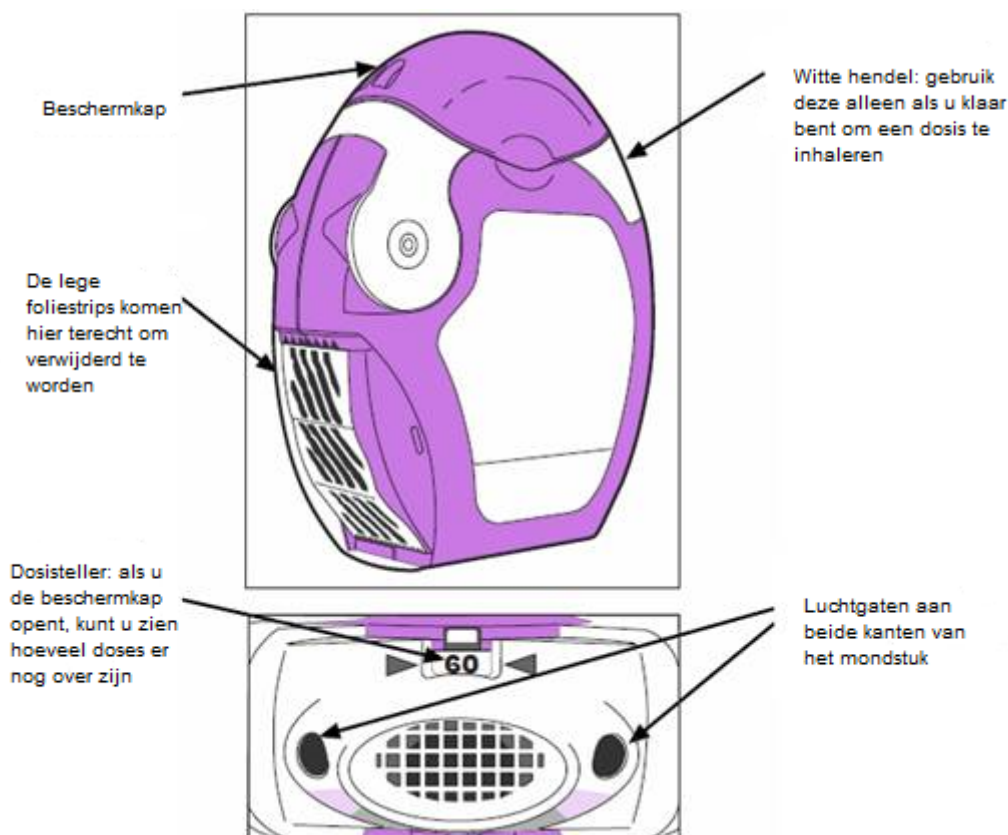
Verpakkingsgrootte:  
1 inhalator bevat 60 doses.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### **Gebruiksaanwijzing:**

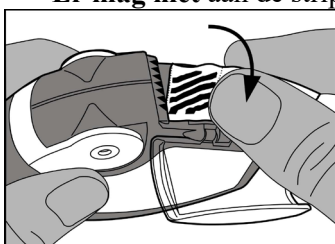
Patiënten dienen een demonstratie van de werking van de Forspiro inhalator te krijgen en regelmatig moet gecontroleerd worden of het apparaat correct gebruikt wordt.

De inhalator bevat 60 doses geneesmiddel in poedervorm in een opgerolde foliestrip. Er zit een dosisteller op, die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Deze telt terug van 60 naar 0. Wanneer de laatste 10 doses bereikt zijn, krijgen de nummers een rode achtergrond. De inhalator is niet navulbaar – en dient weggegooid te worden als deze leeg is en vervangen door een nieuw exemplaar.



### Voordat gebruik van de inhalator

- Het transparante klepje van de zijkamer dient geopend te worden.
- De foliestrip dient voorzichtig uit de zijkamer gehaald te worden door de strip over zijn volle lengte langs de “tanden” van de zijkamer te scheuren, zoals op het plaatje te zien is.  
**Er mag niet aan de strip getrokken of gerukt worden.**



- Het klepje van de zijkamer dient gesloten te worden en de gebruikte strip weggegooid.

### Belangrijk:

Naarmate de inhalator gebruikt wordt, komen er steeds meer gebruikte strips in de zijkamer. **De foliestrips met zwarte strepen bevatten geen geneesmiddel.** Uiteindelijk verschijnen de genummerde secties van de strip in de zijkamer.

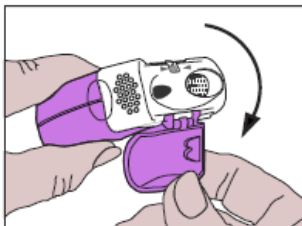
**Er mogen niet meer dan 2 delen van de foliestrip in de zijkamer te zitten**, anders kan de inhalator vastlopen. De strip dient voorzichtig los gescheurd te worden, zoals op het plaatje

te zien is, en veilig weggegooid te worden.

### Gebruik van de inhalator

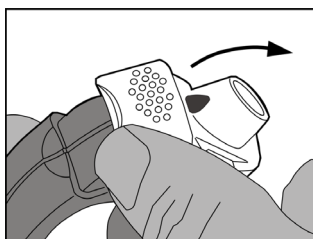
De inhalator dient in de handen te worden gehouden zoals op de plaatjes is aangegeven.

#### 1. Openen

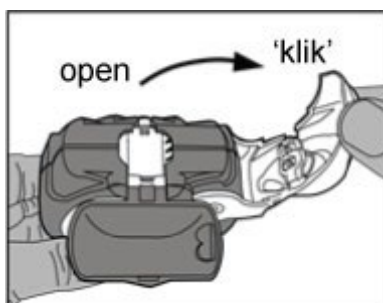


- **Het beschermkapje dient naar beneden geopend te worden** zodat het mondstuk zichtbaar wordt.
- De dosisteller dient gecontroleerd te worden om te zien hoeveel doses er nog over zijn.

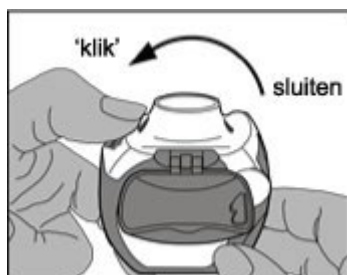
#### 2. De dosis voorbereiden



- De rand van de **witte hendel dient opgetild te worden**. De zijkamer dient dicht te zijn. **Let op:** De witte hendel dient alleen bewogen te worden als de patiënt klaar is om een dosis van uw geneesmiddel te inhaleren. Als de patiënt met de witte hendel speelt, zal hij/zij doses verspillen.



- **Openen:** De witte hendel dient helemaal open gedruwd te worden, totdat het niet verder kan en het klikt. Hierdoor wordt een nieuwe dosis klaargezet; het getal bovenaan geeft aan hoeveel doses er nog beschikbaar zijn.



- **Sluiten:** Daarna dient de witte hendel helemaal gesloten te worden, zodat het weer terug klikt in zijn oorspronkelijke positie. De inhalator is nu klaar voor onmiddellijk gebruik.

### 3. Inhaleren

- De patiënt dient zo goed mogelijk uit te ademen met de inhalator bij de mond weg. **Er dient niet rechtstreeks** in de inhalator geademd te worden omdat dit de dosis kan beïnvloeden.
- De inhalator dient horizontaal met de **beschermkap naar beneden te worden gehouden**.
- De lippen en tanden dienen stevig om het mondstuk te worden gesloten.
- **De patiënt dient** gelijkmatig en **diep** door de inhalator in te ademen, en niet door de neus.



- De inhalator dient uit de mond te worden gehaald en **de adem gedurende 5-10 seconden ingehouden** of zolang mogelijk is zonder dat het oncomfortabel wordt.
- Daarna dient de patiënt langzaam uit te ademen, **maar niet in de inhalator**.
- De beschermkap dient over het mondstuk te worden gesloten.
- De mond dient met water gespoeld te worden en dit dient daarna uitgespuugd te worden. Dit kan helpen om het optreden van schimmelinfectie in de mond en heesheid te voorkomen.

### Schoonmaken

- De buitenkant van het mondstuk dient, indien nodig, met een schone droge tissue afgeveegd te worden.
- De inhalator mag niet uit elkaar gehaald worden om schoon te maken of voor andere doeleinden!
- Er mogen geen water of vochtige doekjes gebruikt worden om de onderdelen van de inhalator schoon te maken, omdat vocht de dosis kan beïnvloeden!
- Een speld of andere scherpe voorwerpen mogen nooit in het mondstuk of een ander gedeelte worden gestoken, omdat dit de inhalator kan beschadigen!

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 116003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2015

Datum van laatste verlenging: 3 augustus 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024