

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AirFluSal Aërosol 25/125 microgram, aërosol, suspensie
AirFluSal Aërosol 25/250 microgram, aërosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AirFluSal Aërosol 25/125 microgram, aërosol, suspensie

Elke afgemeten dosis (uit het doseerventiel) bevat 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 125 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met één afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 21 microgram salmeterol en 110 microgram fluticasonpropionaat.

AirFluSal Aërosol 25/250 microgram, aërosol, suspensie

Elke afgemeten dosis (uit het doseerventiel) bevat 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat. Dit komt overeen met één afgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 21 microgram salmeterol en 220 microgram fluticasonpropionaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.

Het spuitbusje bevat een witte homogene suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AirFluSal Aërosol is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 -agonist en inhalatiecorticosteroïd) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroïd per inhalatie en een kortwerkende β_2 -agonist per inhalatie die “indien nodig” wordt gebruikt
- of
- bij patiënten die al voldoende onder controle zijn met een corticosteroïd en een langwerkende β_2 -agonist per inhalatie.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: inhalatie.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat AirFluSal Aërosol 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 AirFluSal Aërosol 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 AirFluSal Aërosol (25 /125 microgram), kan de volgende stap zijn om over te schakelen op een ander salmeterol/fluticason inhalatieproduct in een lagere sterkte (25 /50 microgram).

Als alternatief kunnen patiënten die een langwerkende β_2 -agonist nodig hebben, worden getitreerd naar AirFluSal Aërosol eenmaal daags, wanneer daarmee volgens de voorschrijver de aandoening voldoende onder controle gehouden wordt. Bij eenmaaldaagse 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 Aërosol 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 β_2 -agonist en/of het corticosteroid te worden voorgeschreven.

Dosering

Volwassenen

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

of

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

Een korte proefperiode met 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 regulering van astma essentieel is. In deze gevallen is de aanbevolen startdosis tweemaal daags twee inhalaties van 25 microgram salmeterol en 50 microgram fluticasonpropionaat. 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 inhalatiesteroïd. Regelmatige controle is belangrijk als de behandeling van de patiënt geleidelijk wordt afgebouwd.

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 inhalatiecorticosteroiden voor de meeste patiënten de eerste keus in de behandeling. AirFluSal Aërosol is niet bedoeld als startonderhoudstherapie bij lichte astma. Het wordt aanbevolen bij patiënten met ernstig astma eerst de geschikte dosering inhalatiecorticosteroid vast te stellen, voordat een vaste combinatie wordt gebruikt.

Zowel de Volumatic als de AeroChamber Plus voorzetkamer kunnen worden gebruikt (afhankelijk van de Nationale Richtlijnen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar die een toename in systemische blootstelling aantonen wanneer de Volumatic voorzetkamer wordt gebruikt in vergelijking met de AeroChamber Plus voorzetkamer (zie rubriek 4.4).

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

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

Pediatrische patiënten

AirFluSal Aërosol mag niet gebruikt worden bij kinderen.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met nierinsufficiëntie aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot gebruik van AirFluSal Aërosol bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Instructies voor gebruik:

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

Tijdens de inhalatie moet de patiënt bij voorkeur zitten of staan. De inhalator is ontworpen voor gebruik in een verticale positie.

Het testen van de inhalator:

Vóór de eerste keer gebruik moet de patiënt het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door zachtjes in de zijkanten van het beschermkapje te knijpen en vervolgens de inhalator goed te schudden en de inhalator rechtop te houden tussen vingers en duim met de duim onderaan, achter het mondstuk en 4 pufjes in de lucht te spuiten om te kijken of de inhalator functioneert. De inhalator moet worden geschud direct voordat elk pufje wordt gespoten. Indien de inhalator een week of langer niet is gebruikt, dan moet het beschermkapje van het mondstuk verwijderd worden en moet de patiënt de inhalator goed schudden en twee pufjes in de lucht spuiten.

Gebruik van de inhalator:

1. De patiënt moet het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door de zijkanten zachtjes in te drukken
2. De patiënt moet de binnen- en buitenkant van de inhalator inclusief het mondstuk controleren op de aanwezigheid van losse voorwerpen
3. De patiënt dient de inhalator goed te schudden om er zeker van te zijn dat elk los voorwerp is verwijderd en dat de inhoud van de inhalator gelijkmatig is gemengd

4. De patiënt moet de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim met de duim onderaan, achter het mondstuk
5. De patiënt moet eerst goed uitademen en dan het mondstuk in de mond plaatsen tussen de tanden en de lippen er omheen sluiten. Instrueer de patiënt om niet op het mondstuk te bijten
6. Direct nadat de patiënt begint met inademen door de mond, moet de patiënt krachtig op de bovenkant van de inhalator drukken om een puffje AirFluSal Aërosol in de mond te spuiten, terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen
7. Terwijl de patiënt de adem inhoudt, verwijdert hij/zij de inhalator van de mond en haalt de vinger van de bovenkant van de inhalator af. De patiënt moet de adem inhouden zolang dat zonder veel moeite kan
8. Om een tweede inhalatie te nemen, moet de patiënt de inhalator rechtop houden en ongeveer een halve minuut wachten voordat stappen 3 tot en met 7 kunnen worden herhaald
9. Na gebruik moet de patiënt altijd weer meteen het beschermkapje van het mondstuk op de juiste manier terug over het mondstuk plaatsen door stevig op het beschermkapje te drukken tot dit op zijn plaats klikt. Hiervoor is geen grote kracht nodig; het beschermkapje zal op zijn plaats klikken

BELANGRIJK:

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

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

Patiënten moeten aan vervanging gaan denken zodra de indicator het getal 40 aangeeft en de kleur van de indicator verandert van groen naar rood. De patiënt moet stoppen met het gebruik van de inhalator als de indicator 0 aangeeft, aangezien de puffjes die nog aanwezig zijn in het spuitbusje mogelijk niet voldoende zijn voor een volledige dosis.

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

Schoonmaken van de inhalator (staat ook nauwkeurig beschreven in de bijsluiter):

De inhalator moet minstens eenmaal per week schoongemaakt worden.

1. Verwijder het beschermkapje van het mondstuk.
2. Haal het spuitbusje niet uit de plastic houder.
3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of een tissue.

4. Plaats het beschermkapje van het mondstuk terug op de juiste manier. Hiervoor is geen stevige kracht nodig; het beschermkapje zal op zijn plaats klikken.

PLAATS HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Patiënten mogen niet met AirFluSal Aërosol 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 Aërosol. Patiënten moet worden verzocht met de behandeling door te gaan maar medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of erger worden nadat met AirFluSal Aërosol is gestart.

Toenemende behoefte aan het gebruik van aanvalsmedicatie (kortwerkende bronchusverwijders), of afgenomen respons op de aanvalsmedicatie, duiden op een verslechtering van de astmaregulering. 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 onderzocht 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 Aërosol geleidelijk te verlagen. Het is van belang om patiënten regelmatig terug te zien tijdens het afbouwen van de behandeling. De laagste werkzame dosis AirFluSal Aërosol moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

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

Net als bij andere behandelingen met inhalatiecorticosteroiden dient AirFluSal Aërosol met voorzichtigheid worden toegediend aan 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 Aërosol bij hoge therapeutische doseringen hartritmestoornissen veroorzaken, zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriumfibrilleren, en een lichte voorbijgaande reductie van het serumkalium geven. AirFluSal Aërosol 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 Aërosol 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 Aërosol 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 β_2 -agonisten, zoals een tremor, palpitaties en hoofdpijn, zijn gemeld maar zijn meestal van voorbijgaande aard en nemen af met regelmatige behandeling.

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroid voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doses gedurende lange tijd worden voorgeschreven. 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). **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 ook 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 electieve operatie dient toediening van een aanvullend systemisch corticosteroid te worden overwogen.

Visusstoornis

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

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

Farmacokinetische gegevens van een eenmalige dosering (voorzetkamers gewassen in een reinigingsmiddel en aan de lucht gedroogd voorafgaand aan gebruik) hebben aangetoond dat systemische blootstelling aan salmeterol en fluticasonpropionaat met een factor twee kan toenemen als de Volumatic voorzetkamer wordt gebruikt met de AirFluSal Aërosol inhalator in vergelijking met de Aerochamber Plus voorzetkamer.

Door het gunstige therapeutische effect van de behandeling met fluticasonpropionaat per inhalatie zou de behoefte aan orale corticosteroiden moeten verminderen, maar bij het overschakelen van patiënten die met orale corticosteroiden worden behandeld, kan het risico op een verstoorde bijnierfunctie gedurende langere tijd aanwezig blijven. 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 nood- en electieve situaties die de kans op stress vergroten 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 te 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 corticosteroiden 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 corticosteroidproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

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

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

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 behandeling maar medisch advies in te winnen als de astmasymptomen niet onder controle blijven of erger worden tijdens het gebruik van AirFluSal Aërosol.

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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β -Adrenerge blokkers kunnen de effecten van salmeterol verzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers dienen te worden vermeden bij patiënten met astma, tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Een behandeling met β_2 -agonisten kan resulteren in potentieel ernstige hypokaliëmie. Er wordt in het bijzonder voorzichtigheid aangeraden in geval van acute, ernstige astma, aangezien dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthine-derivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere β -adrenerge geneesmiddelen 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 gemedieerd door cytochroom P450 3A4 in de darm en de lever. Daarom zijn klinisch significante geneesmiddelinteracties gemedieerd door 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. 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 bijwerkingen.

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_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie van andere systemische effecten van salmeterolbehandeling (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met salmeterol- of ketoconazolbehandeling alleen (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten op de bloeddruk, hartfrequentie, bloedglucose- en bloedkaliumgehalten werden niet waargenomen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde niet de eliminatiehalfwaardetijd 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_{max} 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 β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van AirFluSal Aërosol 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 astmaregulering moet worden gebruikt bij de behandeling van zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of salmeterol en fluticasonpropionaat/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit onderzoek is gebleken dat salmeterol en fluticasonpropionaat, en hun metabolieten, in de melk van zogende ratten worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met AirFluSal Aërosol moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

4.8 Bijwerkingen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn opgetreden in samenhang met salmeterol/fluticasonpropionaat worden hieronder beschreven per systeem/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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequenties zijn verkregen uit klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo is hierin niet meegenomen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis van mond en keel	vaak
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	vaak ^{1,3}
	Bronchitis	vaak ^{1,3}
	Candidiasis van de slokdarm	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreacties met de volgende verschijnselen:	
	Overgevoelighedsreacties van de huid	soms
	Angio-oedeem (voornamelijk van het gezicht en orofaryngeaal oedeem)	zelden
	Respiratoire symptomen (dyspnoe)	soms
	Respiratoire symptomen (bronchospasmen)	zelden
Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock	zelden	
Endocriene aandoeningen	Cushing's syndroom, Cushing-achtige verschijnselen, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid	zelden ⁴
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	vaak ³
	Hyperglykemie	soms ⁴
Psychische stoornissen	Angst	soms
	Slaapstoornissen	soms

	Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen) Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	zelden niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Tremor	zeer vaak ¹ soms
Oogaandoeningen	Cataract Glaucoom Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	soms zelden ⁴ niet bekend
Hartaandoeningen	Palpitaties 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 ^{2,3} vaak vaak vaak ^{1,3} zelden ⁴
Huid- en onderhuidaandoeningen	Contusies	vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen Traumatische fracturen Artralgie Myalgie	vaak vaak ^{1,3} vaak vaak

¹ Vaak gemeld bij placebo.

² Zeer vaak gemeld bij placebo.

³ Gedurende 3 jaar gemeld in een COPD-studie.

⁴ Zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van behandeling met een β_2 -agonist, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn, zijn gemeld, maar zijn meestal voorbijgaand en verminderen bij regelmatige behandeling.

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

Door de fluticasonpropionaatcomponent kan bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en de keel en, zelden, van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als het optreden van candidiasis in de mond en keel 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 AirFluSal Aërosol gewoon wordt 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek over overdosering met AirFluSal Aërosol. Gegevens over overdosering met de individuele componenten volgen echter hieronder:

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

Acute overdosering:

Acute inhalatie van doses fluticasonpropionaat ver boven de aanbevolen doses 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 geïnhaled fluticasonpropionaat:

De bijnierschorsreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met een systemisch corticosteroïd kan noodzakelijk zijn. Wanneer dit is gestabiliseerd, 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 Aërosol worden voortgezet in een geschikte dosering die de symptomen onder controle houdt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

AirFluSal Aërosol bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die een verschillend werkingsmechanisme hebben.

De beide werkingsmechanismen worden hieronder beschreven.

Salmeterol:

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) β_2 -adrenoreceptoragonist, met een lange zijketen die bindt aan de exo-site van de receptor.

Salmeterol geeft een langere bronchodilatatie, van ten minste 12 uur, dan conventionele kortwerkende β_2 -agonisten in de aanbevolen doseringen.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat per inhalatie in de aanbevolen dosering heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïdwerking 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 werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat vergeleken met die van een inhalatiecorticosteroid (ICS) alleen (fluticasonpropionaat). Dit om te bepalen of de doelstellingen van de astmabehandeling haalbaar waren. De dosering werd elke 12 weken stapsgewijs verhoogd totdat ****totale astmaregulering** was verkregen of totdat de hoogste dosering van het studiegeneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat meer patiënten astmaregulering bereikten met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met ICS alleen en dat deze regulering werd bereikt met een lagere corticosteroiddosis.

Goede astmaregulering werd sneller bereikt met salmeterol/fluticasonpropionaat dan met ICS alleen. De behandelingsduur waarbij 50% van de patiënten de eerste individuele *goede reguleringsweek* 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 *goede reguleringsweek* 16 dagen in de groep die met salmeterol/fluticasonpropionaat behandeld werd, vergeleken met 23 dagen bij behandeling met ICS.

De studieresultaten toonden aan:

Percentage patiënten dat *goede regulering (WC) en **totale regulering (TC) van astma bereikte in 12 maanden				
Prestudiebehandeling	salmeterol/fluticasonpropionaat		fluticasonpropionaat	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen kortwerkende	78%	50%	70%	40%

bronchusverwijders (SABA))				
Lage dosis ICS (≤ 500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Matige dosis ICS (> 500 -1.000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gepoolde resultaten over de 3 behandelingsniveaus	71%	41%	59%	28%

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

**TC: Total control of asthma (Totale Astma Regulering): 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 persistent astma, voor wie een snelle regulering van astma essentieel wordt geacht (zie rubriek 4.2).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde parallele-groepsstudie bij 318 patiënten (≥ 18 jaar) met persistent 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 β -agonist-gerelateerde bijwerkingen (tremor, 1 patiënt [1%] versus 0; palpitations, 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$]; spierkrampen, 6 [3%] versus 1 [$< 1\%$]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalaticorticosteroiden (bijvoorbeeld orale candidiasis, 6 [6%] versus 16 [8%]; heesheid, 2 [2%] versus 4 [2%]). Indien de arts verdubbeling van de dosering salmeterol/fluticasonpropionaat overweegt bij volwassen patiënten die aanvullende kortdurende (tot maximaal 14 dagen) inhalaticorticosteroidetherapie nodig hebben, moet de lichte toename van de β -agonist-gerelateerde bijwerkingen worden meegewogen.

De Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallele 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 op dat moment astmamedicatie gebruikten (langwerkende bronchusverwijders waren niet toegestaan). Het baseline 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 gecombineerd met 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)
Afro-Amerikaanse patiënten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54, 10,90)

(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	
Luchtweg-gerelateerd overlijden			
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)
Astma-gerelateerd overlijden of levensbedreigende ervaringen gecombineerd			
Patiënten die ICS gebruikten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60, 2,58)
Patiënten die geen ICS gebruikten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10, 5,22)
Astma-gerelateerd overlijden			
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 statistische significantie in de gehele populatie.)

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

Pediatrie patiënten

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

Een multicenter, 8 weken durend, dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat dosisinhalator (50/25 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal daags) versus fluticasonpropionaat (50 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal daags) te evalueren bij Japanse pediatrische patiënten (6 maanden tot 4 jaar) met infantiele bronchiale astma. De veiligheid van een langdurige behandeling met salmeterol/fluticasonpropionaat dosisinhalator (50/25 microgram, 1 of 2 inhalaties tweemaal daags) werd geëvalueerd in een open-label behandelperiode van 16 weken. Van de gerandomiseerde patiënten behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat en fluticasonpropionaat, voltooiden respectievelijk 91% (136/150) en 88% (132/150) het onderzoek. Het onderzoek haalde het primaire eindpunt gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van de totale astmaklachtscore (dubbelblinde periode) niet. Er werd geen statistisch significante superioriteit van salmeterol/fluticasonpropionaat ten opzichte van fluticasonpropionaat aangetoond (95% BI -2,47; 0,54, $p = 0,206$). Er werden geen klinisch significante verschillen gezien in het veiligheidsprofiel tussen salmeterol/fluticasonpropionaat en fluticasonpropionaat alleen (8-weekse dubbelblinde periode). Bovendien werden er geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd met toediening van salmeterol/fluticasonpropionaat in de open-label verlengingsperiode van 16 weken. Er waren geen sterfgevallen. Het is lastig om een betrouwbare diagnose van astma te maken bij kinderen van 4 jaar en jonger, waardoor sluitende gegevens moeilijk te verkrijgen zijn. Salmeterol/fluticasonpropionaat is niet goedgekeurd bij kinderen jonger dan 4 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de gezamenlijke toediening van salmeterol en fluticasonpropionaat per inhalatie was de farmacokinetiek van elke component gelijk aan die waargenomen bij gescheiden toediening van beide geneesmiddelen. Voor farmacokinetische doeleinden kunnen de componenten daarom gescheiden worden behandeld.

Salmeterol:

Salmeterol is lokaal werkzaam in de longen en plasmaspiegels geven dus geen indicatie van het therapeutische effect. Bovendien zijn er slechts beperkte farmacokinetische gegevens over salmeterol beschikbaar vanwege de technische problemen bij het bepalen van de geneesmiddelconcentratie in plasma door de lage plasmaspiegels bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die na inhalatie worden bereikt.

Fluticasonpropionaat:

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 is een lagere systemische blootstelling aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat geconstateerd.

Systemische absorptie vindt voornamelijk plaats door de longen en is in eerste instantie snel en houdt vervolgens aan. Het restant van de geïnhaleerde dosis kan ingeslikt worden, maar draagt minimaal bij aan de systemische blootstelling vanwege de lage wateroplosbaarheid en het 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.

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%.

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.

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 veiligheidseffecten, gezien in dierstudies met salmeterol en fluticasonpropionaat (apart gegeven), die relevant kunnen zijn voor gebruik bij de mens, 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 gebruik bij de mens bij de aanbevolen doseringen. In dieronderzoek met salmeterol 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 geassocieerd worden met bekende glucocorticoïd-geïnduceerde abnormaliteiten.

Het is aangetoond dat het CFK-vrije drijfgas, norfluraan, geen toxische effecten heeft bij een groot aantal diersoorten die hier dagelijks aan werden blootgesteld, gedurende een periode van twee jaar. Hierbij waren de dampconcentraties vele malen hoger dan de concentraties die waarschijnlijk door patiënten zullen worden ervaren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Drijfgas: norfluraan (HFA 134a)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening van het zakje: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Het spuitbusje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het spuitbusje bevat onder druk staande vloeistof.

Maak het spuitbusje niet stuk, doorboor of verbrand het niet, ook al lijkt het leeg te zijn.

Zoals met de meeste inhalatiegeneesmiddelen in een aërosol (die onder druk staat), kan de therapeutische werking van het geneesmiddel afnemen wanneer het spuitbusje koud is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator bestaat uit een aluminium spuitbusje met een passend doseerventiel en een houder van polypropyleen met dosisindicator en een stofkapje en zit in een geseald zakje met een silicagelzakje.

Elk spuitbusje bevat 120 inhalaties.

Verpakkingsgrootte:

1 inhalator x 120 inhalaties.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

AirFluSal Aërosol 25/125 microgram, aërosol, suspensie: RVG 118836

AirFluSal Aërosol 25/250 microgram, aërosol, suspensie: RVG 118837

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2016.

Datum van laatste verlenging: 21 oktober 2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 30 augustus 2021.