SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flixotide 50 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 50 microgram/dosis
Flixotide 125 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 125 microgram/dosis
Flixotide 250 Inhalator CFK-vrij, aërosol, suspensie 250 microgram/dosis

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flixotide 50 Inhalator CFK-vrij bevat als werkzaam bestanddeel 50 microgram fluticasonpropionaat per inhalatiedosis.
Flixotide 125 Inhalator CFK-vrij bevat als werkzaam bestanddeel 125 microgram fluticasonpropionaat per inhalatiedosis.
Flixotide 250 Inhalator CFK-vrij bevat als werkzaam bestanddeel 250 microgram fluticasonpropionaat per inhalatiedosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie

Het spuitbusje bevat een witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flixotide Inhalator is geïndiceerd voor:
- profylactische behandeling van astma bronchiale

Bij astmatische kinderen van 1 tot 4 jaar met recidiverende klachten van hoesten en piepen.

- symptomatische behandeling van COPD met een $FEV_1 < 60\%$

Als toevoeging aan een langwerkende β_2-agonist voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD ($FEV_1 < 60\%$) van de voorspelde normale waarde (prebronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties met significante symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Flixotide Inhalator is alleen bestemd voor gebruik per inhalatie door de mond.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de profylactische aard van de therapie met fluticasonpropionaat per inhalatie en dat het regelmatig moet worden gebruikt zelfs als er geen klachten zijn.

Een Volumatic wordt voorgeschreven aan patiënten die coördinatieproblemen hebben met het gebruik van de Inhalator. De Inhalator wordt in de Volumatic gestoken. Door op de Inhalator te drukken wordt het geneesmiddel in de Volumatic verstoven. De patiënt kan vervolgens rustig inhaleren. In de Volumatic is een klep aangebracht om te voorkomen dat bij het uitademen door de Volumatic geneesmiddel verloren gaat.

Het wordt aanbevolen dat iedere dosis met minimaal 2 inhalaties wordt toegediend.

Indien de patiënt reeds inhalatiecorticosteroïden gebruikt, moet men bij de startdosering uitgaan van een equivalente dagdosering: bijvoorbeeld indien de patiënt reeds een CFK-bevattend beclometasondipropionaat per inhalatie gebruikt, kan men als startdosering uitgaan van de helft van de totale dagdosering. De dosering moet vervolgens worden aangepast op geleide van de reactie van de patiënt en de ernst van de astma.

Dosering:

Astma

Volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar:
Onderhoudsdosering 100 tot 500 microgram tweemaal daags.
Er kan een startdosering van 100 microgram tweemaal daags worden gegeven.

De behandeling van astma dient een stapsgewijs schema te volgen op geleide van het effect bij de patiënt, dat zowel klinisch als door longfunctieonderzoek moet worden gecontroleerd.
In uitzonderlijke gevallen kunnen bij ernstig astma die niet onder controle kan worden gebracht met een dosering van 500 microgram tweemaal daags en bij patiënten die orale corticosteroïden gebruiken, doseringen worden geprobeerd tot maximaal 2.000 microgram per dag op geleide van effectiviteitsmetingen. Indien de astma stabiel is, moet de dosering op geleide van de individuele reactie geleidelijk worden afgebouwd, totdat een zo laag mogelijke effectieve onderhoudsdosering is bereikt.

Kinderen van 4 jaar en ouder:
Onderhoudsdosering van 50 tot 200 microgram tweemaal daags.
De startdosering bij kinderen moet passen bij de ernst van de ziekte. Een startdosering van 50 microgram tweemaal daags kan worden gegeven.
Daarna kan de dosis worden aangepast tot controle is bereikt of kan deze worden verminderd tot de minimaal effectieve dosis op geleide van de individuele reactie.

Kinderen van 1 tot 4 jaar:
Aanbevolen wordt om een proefbehandeling van 6 tot 12 weken te geven.
Uit klinisch onderzoek blijkt dat de optimale dosering bij kinderen van 1 tot 4 jaar voor het onder controle houden van astmasymptomen wordt bereikt met 100 microgram tweemaal daags, toegediend met een kinder- voorzetkamer met een gezichtsmasker (zoals de Babyhaler).

Kinderen jonger dan 1 jaar:
Flixotide Inhalator wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar aangezien er onvoldoende gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Het effect van Flixotide Inhalator is binnen 4 tot 7 dagen na aanvang van de behandeling merkbaar. Het kan echter enige weken duren voordat dit effect maximaal is. Bij patiënten die niet eerder met inhalatiecorticosteroïden behandeld zijn, is gebleken dat Flixotide al binnen 24 uur een therapeutisch effect kan hebben.
Patiënten moet worden duidelijk gemaakt dat, indien zij bemerken dat het effect van kortwerkende bronchusverwijders vermindert of dat zij meer doseringen nodig hebben dan gewoonlijk, zij direct contact moeten opnemen met de behandelend arts.

COPD

Volwassenen:

Onderhoudsdosering 500 microgram tweemaal daags.
Alleen Flixotide Inhalator 250 microgram is geschikt voor de toediening van deze dosis.

Het geneesmiddel moet dagelijks worden gebruikt voor een optimaal effect. Het kan 3 tot 6 maanden duren om een optimaal effect te bereiken. Als er geen verbetering is na 3 tot 6 maanden moet de patiënt medisch worden geëvalueerd.

Speciale patiëntengroepen:
Het is niet nodig de dosering bij ouderen of bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis aan te passen.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK INHALATOR:

Patiënten moeten geïnstrueerd worden over het juiste gebruik van hun inhalator (zie patiëntenbijsluiter). Tijdens de inhalatie moet de patiënt bij voorkeur zitten of staan. De inhalator is ontworpen voor gebruik in een verticale positie.

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 moet de inhalator goed schudden om er zeker van te zijn dat elk los voorwerp is verwijderd en dat de inhoud gelijkmatig is gemengd.

4. Als de inhalator voor de eerste keer wordt gebruikt of als deze een week of langer niet is gebruikt, moet de patiënt de inhalator goed schudden, het mondstuk van zich af richten en twee pufjes in de lucht spuiten om te controleren of de inhalator werkt.

5. De patiënt moet de inhalator rechtop houden tussen vingers en duim met de duim onderaan, achter het mondstuk.

6. De patiënt moet eerst goed uitademen, dan het mondstuk in de mond plaatsen tussen de tanden en de lippen eromheen sluiten. Instrueer de patiënt er niet op te bijten.

7. Direct nadat de patiënt begint met inademen door de mond, moet de patiënt krachtig op de top van de inhalator drukken om een pufje Flixotide Inhalator in de mond te spuiten terwijl hij/zij gelijkmatig en diep blijft inademen.

8. Terwijl de patiënt de adem inhoudt, verwijdert hij/zij de inhalator van de mond en haalt de vinger van de top van de inhalator af. De patiënt moet de adem inhouden zolang dit zonder veel moeite kan.

9. Om een tweede inhalatie te nemen moet de patiënt de inhalator rechtop houden en een halve minuut wachten voordat stap 3 tot en met 7 kunnen worden herhaald.

10. Na gebruik moet de patiënt altijd weer meteen het beschermkapje van het mondstuk op de juiste manier terug over het mondstuk plaatsen door op het beschermkapje te drukken tot dit op zijn plaats klikt. Voor het plaatsen van het beschermkapje is geen grote kracht nodig om het op zijn plaats te klikken.

BELANGRIJK:

De patiënt moet de stappen 5, 6 en 7 niet overhaasten. Het is belangrijk dat de patiënt begint met zo langzaam mogelijk in te ademen voordat hij of zij de inhalator gaat gebruiken. Het is aan te raden om patiënten de eerste paar keer voor de spiegel te laten oefenen. Indien zij 'mist' zien komen vanaf de top van de inhalator of vanaf de zijkanten van de mond moeten ze opnieuw beginnen vanaf stap 3.

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

Schoonmaken van de Inhalator:

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 tijdens het schoonmaken of tussendoor.

3. Maak de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de plastic houder schoon met een droog doekje of een droge tissue.

4. Plaats het beschermkapje over het mondstuk terug op de juiste manier. Voor het plaatsen van het beschermkapje is geen stevige kracht nodig om het op zijn plaats te klikken.

DE PATIËNT MAG HET METALEN SPUITBUSJE NIET IN WATER DOMPELEN.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma
De behandeling van astma dient een stapsgewijs schema te volgen op geleide van het effect bij de patiënt, dat zowel klinisch als door longfunctieonderzoek moet worden gecontroleerd.

Er treedt 7 dagen na aanvang van de behandeling met Flixotide Inhalator een duidelijke verbetering van de ademhalingsfunctie op. Bij patiënten bij wie tijdens deze periode het effect uitblijft, bevindt zich doorgaans een overmatige hoeveelheid mucus in de bronchiën. In dergelijke gevallen dient tevens een korte kuur (ca. 2 weken) met een systemisch werkend corticosteroïd te worden gegeven om de mucussecretie en andere inflammatoire veranderingen in de bronchiaalboom onder controle te brengen.

Men moet bedacht zijn op het feit dat, in geval van een plotselinge of sterke verslechtering van de astmacontrole, een levensbedreigende situatie kan ontstaan. In deze situatie moet verhoging van de dosis corticosteroïden in overweging worden genomen. Het wordt aanbevolen de piekflow van risicopatiënten dagelijks te meten.

Toenemend gebruik van een kortwerkende bronchusverwijder, om astmasymptomen onder controle te brengen, duidt op een verslechtering van de astmacontrole. In dit geval dient men het behandelingsschema van de patiënt aan te passen.

Flixotide Inhalator is niet geschikt voor behandeling van acute symptomen maar uitsluitend voor onderhoudsbehandeling. Voor verlichting van acute astmatische symptomen moeten patiënten met een snel- en kortwerkende bronchusverwijder per inhalatie worden behandeld.

Systemische effecten
Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroïd voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn Cushing's syndroom, Cushingoïde verschijnselen, bijnierschorssuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid, cataract, glaucoom en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen).
Het is om deze redenen belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en de dosering van het geïnhaleerd corticosteroïd wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij controle gewaarborgd blijft.

Langdurige behandeling van patiënten met met name een hoge dosering inhalatiecorticosteroïden kan resulteren in onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval. Bij deze patiënten moet de bijnierschorsfunctie frequent worden gecontroleerd.

De individuele gevoeligheid voor bijnierschorssuppressie is echter wisselend. Er moet daarom altijd rekening worden gehouden met een mogelijke verminderde adrenale respons, met name tijdens noodgevallen (waaronder chirurgie en ook tijdens situaties die stress kunnen veroorzaken).
Situaties die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken, zijn onder andere trauma, operatie, infectie en elke snelle reductie in dosering. 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 operatief ingrijpen dient te worden overwogen of een toediening van een aanvullend systemisch corticosteroïd nodig is.

De behandeling met Flixotide Inhalator mag ook niet plotseling worden gestaakt.

Gebruik van Flixotide Inhalator en orale corticosteroïden
Het gebruik van Flixotide Inhalator kan orale glucocorticosteroïden vervangen of significant verlagen, terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op Flixotide Inhalator, dient de astma in een betrekkelijk stabiele fase te verkeren. Na introductie van fluticasonpropionaat bij patiënten die systemische steroïden gebruiken moet de afbouw van systemische steroïden langzaam en onder medische supervisie gebeuren in verband met het risico op onderdrukking van de bijnierschors en verergering van de astma. Sommige patiënten hebben aspecifieke klachten tijdens het uitsluipen van de behandeling met orale corticosteroïden, zoals pijn in de spieren en gewrichten. Aan een algeheel verminderd steroïdeffect moet worden gedacht bij klachten van vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid of braken. In deze gevallen kan een tijdelijke verhoging van de orale steroïd noodzakelijk zijn.

Daarnaast zouden patiënten bij voorkeur een waarschuwingskaart bij zich moeten hebben en erop attent moeten worden gemaakt dat zij, tijdens perioden van stress, mogelijk een aanvullende behandeling met een systemische steroïd nodig hebben.

Vervanging van een behandeling met een systemisch steroïd door een behandeling met Flixotide Inhalator kan soms een allergische aandoening aan het licht brengen, zoals allergische rhinitis of eczeem, die tevoren door het corticosteroïd-geneesmiddel onder controle werd gehouden.

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 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.

Pediatrische patiënten
Kinderen zijn gevoeliger voor de systemische effecten dan volwassenen, met name voor de psychologische en gedragseffecten als ook voor de bijnierschorssuppressie. Bij kinderen en adolescenten < 16 jaar, die een hoge dosering fluticasonpropionaat gebruiken (≥ 1.000 microgram/dag), kunnen het optreden van de onderdrukking van de bijnierfunctie en een acute bijnieraanval in het bijzonder risicovol zijn. Zeer zelden zijn onderdrukking van de bijnierschorsfunctie en een acute bijnieraanval beschreven bij doses fluticasonpropionaat tussen de 500 en 1.000 microgram.

Regelmatige controle van de lichaamslengte wordt aanbevolen bij kinderen, die gedurende een langere periode worden behandeld met corticosteroïden per inhalatie. Indien groeivertraging optreedt, dient de behandeling opnieuw beoordeeld te worden met als doel de dosering van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen. De voordelen van de corticosteroïdbehandeling en de mogelijke risico's op de onderdrukking van de groei, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Daarbij kan overwogen worden om de patiënt te verwijzen naar een kinderlongarts.

Aanvullende waarschuwingen
Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma sterk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico van systemische corticosteroïdbijwerkingen. Er is ook een verhoogd risico op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

Zoals bij alle inhalatiesteroïden is uiterste voorzichtigheid geboden bij behandeling van patiënten met een actieve of niet-actieve tuberculosis pulmonum.

Er zijn enkele zeer zeldzame meldingen van verhoging van de bloedglucosespiegel (zie rubriek 4.8) en dit moet overwogen worden bij het voorschrijven aan patiënten met een geschiedenis van diabetes mellitus.

Zoals met elke inhalatietherapie kunnen paradoxale bronchospasmen voorkomen met een onmiddellijke toename in piepende ademhaling na gebruik. Dit moet onmiddellijk met een snelwerkende inhaleerbare bronchusverwijder worden behandeld. Behandeling met inhaleerbaar fluticasonpropionaat moet onmiddellijk worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien noodzakelijk, moet alternatieve therapie worden ingesteld.

<u>Visusstoornis</u>

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 die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bereikt na inhalatie, vanwege een uitgebreid first-pass metabolisme en de hoge systemische klaring door cytochroom-P450 3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met intranasaal fluticasonpropionaat, verhoogde ritonavir 100 mg tweemaal daags (een zeer krachtige cytochroom-P450 3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat een veelvoud van honderd keer, resulterend in opvallend gereduceerde cortisol- serumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaat-plasmaspiegels wordt verwacht. Cushing's syndroom en adrenerge suppressie zijn beschreven. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico van systemische glucocorticoïdbijwerkingen.

In een kleine studie met gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling van 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, wordt ook een verhoging verwacht van de systemische fluticasonpropionaatblootstelling en het risico van systemische bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden en langdurig gebruik met zulke geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over zwangere vrouwen.

Een retrospectieve epidemiologische studie liet geen verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen (MCM's, major congenital malformations) zien na blootstelling aan fluticasonpropionaat vergeleken met andere geïnhaleerde corticosteroïden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Studies bij dieren laten reproductietoxiciteit zien bij systemische blootstellingen die hoger zijn dan die gezien bij de aanbevolen geïnhaleerde therapeutische dosis (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van fluticasonpropionaat tijdens de zwangerschap moet alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder groter zijn dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Het is niet bekend of fluticasonpropionaat wordt uitgescheiden in moedermelk. De systemische blootstelling van de moeder is gering. Echter, vanwege ontbrekende gegevens dient terughoudendheid

te worden betracht bij het voorschrijven van fluticasonpropionaat aan vrouwen die borsvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij mensen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder beschreven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 - < 1/10), soms (≥ 1/1.000 - < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 –
< 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) inclusief incidentele meldingen en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van gegevens uit klinische studies. De incidentie bij placebo werd buiten beschouwing gelaten. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen worden over het algemeen vastgesteld aan de hand van spontane postmarketing gegevens.

Systeem/orgaanklasse	***Bijwerking***	***Frequentie***
Infecties en parasitaire aandoeningen	Orofaryngeale candidiasis*	zeer vaak
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	vaak
	Bronchitis (bij COPD-patiënten)	vaak
	Slokdarmcandidiasis	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties De volgende verschijnselen zijn gerapporteerd:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	soms
	Angio-oedeem (voornamelijk gezichts- en orofaryngeaal oedeem)	zeer zelden
	Respiratoire symptomen (dyspnoe en/of bronchospasmen) en anafylactische reacties	zeer zelden
Oogaandoeningen	Glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, cataract**	zeer zelden
	Wazig zien	niet bekend (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, Cushingachtige verschijnselen	zeer zelden

Systeem/orgaanklasse	*Bijwerking*	*Frequentie*
	(zoals onderdrukking van de bijnierschorsfunctie, groeivertraging, verminderde minerale botdichtheid, cataract, glaucoom, gewichtstoename, vollemaansgezicht)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	zeer zelden
Psychische stoornissen	Angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, inclusief hyperactiviteit en snel geïrriteerd zijn (voornamelijk bij kinderen) Depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen)	zeer zelden niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Heesheid* Paradoxale bronchospasmen (zie rubriek 4.4) Bloedneus	vaak zeer zelden niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzingen	vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	zeer zelden

* Orofaryngeale candidiasis, heesheid
** Deze bijwerkingen zijn spontaan gemeld na langdurige behandeling.

Candidiasis van de mond en keel (spruw) komt voor bij sommige patiënten. Ook heesheid kan optreden. Zulke patiënten kunnen gebaat zijn bij het spoelen van de mond met water onmiddellijk na inhalatie van Flixotide Inhalator. Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met een topische antischimmeltherapie, terwijl het gebruik van de Flixotide Inhalator wordt voortgezet.

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

Acuut: inhalatie van een enkelvoudige dosis ver boven de goedgekeurde dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. Er hoeft gewoonlijk geen directe actie te worden ondernomen, daar gewoonlijk de bijnierschorsfunctie zich binnen enkele dagen herstelt en het verloop kan door het meten van de cortisolspiegel worden gecontroleerd.

Indien over een lange periode wordt behandeld met hogere dan geregistreerde doses is er een risico op significante adrenocorticale onderdrukking. Er zijn zeldzame meldingen van adrenale crisis bij kinderen blootgesteld aan doses hoger dan de geregistreerde hoeveelheden (1.000 microgram per dag en daarboven) gedurende de lange perioden (meerdere maanden of jaren). Waargenomen symptomen waren hypoglykemie en momenten van verminderd bewustzijn en/of convulsies. Situaties die mogelijk een acute bijnieraanval veroorzaken, zijn o.a. trauma, operatie, infectie en elke snelle reductie in dosering.

Behandeling
Bij overdosering moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd en moet de dosis langzaam worden afgebouwd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten, inhalantia, glucocorticoïden

ATC-code: R03B A05

Fluticasonpropionaat is een glucocorticoïd met anti-inflammatoire effecten.

Klinische studies

In de aanbevolen dosering heeft fluticasonpropionaat een effectieve glucocorticosteroïdwerking in de longen. Dit resulteert in een reductie van symptomen en een reductie van exacerbaties van astma, waarbij geen bijwerkingen worden waargenomen die optreden bij systemische toediening van glucocorticosteroïden.

Er treedt een significante vermindering op van de symptomen van COPD en een verbetering in de longfunctie, die onafhankelijk is van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van de longfunctieparameters, roken of atopie van de patiënt. Dit kan leiden tot een significante verbetering in de kwaliteit van leven. Deze resultaten worden bereikt zonder de bijwerkingen die worden waargenomen bij orale corticosteroïden.

TORCH-studie (Towards a Revolution in COPD Health):

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags salmeterol-fluticasonpropionaat Diskus 50/500 µg, tweemaal daags salmeterol Diskus 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus of placebo vast te stellen. COPD-patiënten met een FEV_1 basaalwaarde < 60% van de voorspelde normale longfunctie (pre-bronchodilatoir) werden gerandomiseerd voor dubbelgeblindeerde medicatie. Gedurende de studie was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere corticosteroïden per inhalatie, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroïden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten ongeacht het stoppen van de studiemedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na 3 jaar voor salmeterol-FP vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	**Salmeterol 50 N = 1.521**	**FP 500 N = 1.534**	**Salmeterol-FP 50/500 N = 1.533**
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal overlijdens (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico versus placebo (BI's)	nvt	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 [1]

p-waarde				
Relatief risico salmeterol/FP 50/500 versus componenten (BI's) p-waarde	nvt	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	nvt

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interimanalyses van de primaire effectiviteit, vergelijking uit een log-rank analyse gestratificeerd voor rookgedrag

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met Seretide, echter dit was niet statistisch significant $p \leq 0,05$.
In vergelijking met placebo verminderde Seretide het risico van overlijden met 17,5% op elk moment gedurende de drie jaar (Relatief Risico 0,825 (95% BI: 0,68, 1,00 p=0,052); alle waarden waren gecorrigeerd voor interim analyses). Voor salmeterol was de vermindering van het risico van overlijden 12% (p=0,180) en voor FP was dit 6% (p=0,525).

Een ondersteunende analyse van de vergelijking van Seretide met placebo met gebruik van het Cox's Proportional Hazards Model resulteerde in een vermindering van het risico van overlijden van 19% op elk moment binnen 3 jaar met een Relatief Risico van 0,811 (95% BI 0,670, 0,982, p=0,031). Het model was gecorrigeerd voor belangrijke factoren (rookgedrag, leeftijd, geslacht, regio, FEV_1-basaalwaarde en Body Mass Index). Er was geen bewijs dat het behandeleffect door deze factoren werd beïnvloed.

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

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

In vergelijking met placebo was de gezondheid gerelateerde kwaliteit-van-leven, zoals gemeten met de St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende 3 jaar voor Seretide vergeleken met placebo was - 3,1 eenheden (95% BI: - 4,1 tot -2,1; p<0,001), vergeleken met salmeterol was dit -2,2 eenheden (p<0,001) en vergeleken met FP was dit -1,2 eenheden (p=0,017). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

Gedurende de behandelperiode van 3 jaar waren de FEV1-waarden van personen, die met Seretide werden behandeld, hoger dan van personen die met placebo werden behandeld (gemiddeld verschil: 92 ml, 95% BI: 75 – 108 ml; p<0,001). Bij de verbetering van FEV_1 was Seretide effectiever dan salmeterol of FP (gemiddeld verschil voor salmeterol 50 ml, p<0,001 en voor FP 44 ml, p<0,001).

De geschatte 3-jaars waarschijnlijkheid voor het krijgen van een pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor Seretide (Relatief Risico voor Seretide versus placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 – 2,01, p<0,001). Er was geen toename in pneumoniegerelateerd overlijden; het aantal overlijdens tijdens behandeling dat primair werd

toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterolgroep, 13 voor FP en 8 voor Seretide.
Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP, en 6,3% Seretide); Het Relatief Risico voor Seretide versus placebo: 1,22 (95% BI: 0,87 – 1,72, p = 0,248). De incidentie van bijwerkingen bij oogaandoeningen, botaandoeningen en HPA-afwijkingen was laag en er werd geen verschil waargenomen tussen de behandelingen.

De dagelijkse afgifte van bijnierschorshormonen blijft, zowel bij volwassenen als bij kinderen, gedurende chronische behandeling met de aanbevolen dosering binnen de normaalwaarden. Stimulatietesten tonen aan dat de bijnierschorsreserve na chronisch gebruik van de aanbevolen dosering binnen de normaalwaarden blijft. Vermindering van de bijnierschorsreserve kan echter gedurende een aanzienlijke periode na overschakeling van orale steroïden op fluticasonpropionaat per inhalatie nog aanwezig zijn. Men dient hiermee rekening te houden (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De absolute biologische beschikbaarheid van fluticasonpropionaat voor elk van de beschikbare inhalatiemiddelen werd geschat op basis van intrastudievergelijkingen van geïnhaleerde en intraveneuze farmacokinetische gegevens. Bij gezonde volwassenen wordt de absolute biologische beschikbaarheid voor fluticasonpropionaat Diskus geschat op 7,8% en voor fluticasonpropionaat Inhalator op 10,9%. Bij patiënten met astma of COPD is een mindere mate van systemische blootstelling aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat waargenomen. Systemische absorptie vindt grotendeels door de longen plaats en is in het begin sneller dan aan het eind. De rest van de geïnhaleerde dosering kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot de systemische blootstelling. Dit komt door de lage oplosbaarheid in water en door presystemisch metabolisme, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde dosis.

Distributie
Fluticasonpropionaat heeft een groot verdelingsvolume in steady-state (ongeveer 300 l). De plasma-eiwitbinding is gematigd hoog (91%).

Biotransformatie
Fluticasonpropionaat wordt heel snel geklaard uit de systemische circulatie, in principe door metabolisme tot een inactief carboxylzuurmetaboliet, door het cytochroom-P450 CYP3A4-enzym.

Eliminatie
Fluticasonpropionaat wordt zeer snel uit de systemische circulatie geklaard door de hoge plasmaklaring (1.150 ml/min) en een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 8 uur. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar (minder dan 0,2%) en minder dan 5% als metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren werden alleen afwijkingen gezien bij een overstimulatie van de bekende farmacologische werking.

Preklinische data van studies naar chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit wezen in het therapeutische dosisbereik niet op bijzondere risico’s voor mensen.

In dierproeven is aangetoond dat glucocorticosteroïden teratogene effecten hebben (zoals gespleten gehemelte en skeletafwijkingen). Deze effecten werden alleen waargenomen bij fluticasonpropionaat-

blootstellingen hoger dan die bij de aanbevolen geïnhaleerde therapeutische dosis. In het therapeutische dosisbereik is het niet waarschijnlijk dat vergelijkbare effecten optreden bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

tetrafluorethaan (HFA134a)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Beschermen tegen direct zonlicht. Beschermen tegen vorst.

Houder onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C. Het spuitbusje moet niet worden lek gestoken, doorboord, gebroken of in het vuur worden geworpen, zelfs niet wanneer het leeg schijnt te zijn.

Zoals bij alle aërosolen het geval is, kunnen ook de Flixotide Inhalators minder goed werken wanneer het spuitbusje koud is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flixotide Inhalator bevat fluticasonpropionaat als werkzaam bestanddeel dat zich in een spuitbusje bevindt. De sterkte is op het etiket van de Inhalator aangegeven.
Hoofdbestanddeel van het spuitbusje is aluminium, de plastic houder bestaat uit polypropyleen.
Flixotide 50 Inhalator wordt geleverd in een verpakking van 120 doses.
Flixotide 125 en 250 Inhalators worden geleverd in verpakkingen van 60 en 120 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering en andere instructies

Voor gebruik moet de Flixotide Inhalator worden geschud.

Flixotide Inhalator is bestemd voor dagelijks gebruik. Uitsluitend voordat een nieuwe inhalator wordt gebruikt, of in het uitzonderlijke geval dat de inhalator langer dan 7 dagen niet is gebruikt, dienen twee pufjes in de lucht te worden gespoten voor gebruik.

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

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

Flixotide 50 Inhalator CFK-vrij	RVG 16212
Flixotide 125 Inhalator CFK-vrij	RVG 16213
Flixotide 250 Inhalator CFK-vrij	RVG 16214

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 1994
Datum van laatste verlenging: 25 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 11 juli 2021

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