

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flixotide 500 Nebules, vernevelsuspensie 0,5 mg/2 ml

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flixotide 500 Nebules bevatten als werkzaam bestanddeel 0,5 milligram fluticasonpropionaat per 2 ml vernevelsuspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Vernevelsuspensie

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

Het reduceert symptomen en exacerbaties van astma bij patiënten die eerder werden behandeld met alleen bronchusverwijders of met een andere profylactische therapie.

Relatief korte symptomatische episodes kunnen in het algemeen worden verlicht door snelwerkende bronchusverwijders, echter langer durende exacerbaties vereisen, in aanvulling hierop, zo snel mogelijk het gebruik van corticosteroiden om de ontsteking onder controle te brengen.

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### **Volwassenen en kinderen ouder dan 16 jaar:**

Behandeling van patiënten met ernstig astma die met hoge doses steroïden per inhalatie of orale corticosteroiden behandeld moeten worden.

Veel patiënten die afhankelijk zijn van systemische steroïden voor een adequate controle van symptomen zouden hiermee de behoefte aan orale corticosteroiden kunnen reduceren en eventueel kunnen stoppen.

Behandeling van acute exacerbaties van astma:

Indien de astma onder controle is, kan een vervolgbehandeling makkelijker worden gerealiseerd met een dosisaërosol of een poederinhalatie (PEFR > 50%).

#### **Kinderen van 4 - 16 jaar:**

Behandeling van acute milde tot matige exacerbaties van astma (PEFR > 50% voorspeld).

Een vervolgbehandeling kan makkelijker worden gerealiseerd met een dosisaërosol of een poederinhalatie.

Het effect van de behandeling moet geëvalueerd worden op geleide van longfunctie en symptomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

Flixotide Nebules moeten worden toegediend als een aërosol, geproduceerd door een jet-vernevelaar, zoals voorgeschreven door de arts. Aangezien medicatieafgifte beïnvloed wordt door veel factoren, is

het raadzaam hierbij de aanwijzingen van de fabrikant van de vernevelapparatuur te raadplegen. Het gebruik van de Flixotide Nebules met behulp van een ultrasone vernevelaar wordt in het algemeen niet aangeraden. De vernevelsuspensie mag niet worden geïnjecteerd. Flixotide Nebules zijn bestemd voor inhalatie via de mond, en toediening met behulp van een mondstuk wordt aangeraden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat de Flixotide Nebules regelmatig moeten worden gebruikt, dus ook in klachtenvrije perioden. De maximale verbetering van de astma is binnen 4 tot 7 dagen na aanvang van de behandeling merkbaar. Bij patiënten die niet eerder met inhalatiecorticosteroïden behandeld zijn, is gebleken dat Flixotide Nebules binnen 24 uur een therapeutisch effect kunnen hebben.

Patiënten moet duidelijk worden gemaakt dat, indien zij merken dat het effect van kortwerkende bronchodilatoren vermindert of dat zij hiervan meer doses nodig hebben dan gewoonlijk, zij direct contact moeten opnemen met de behandelend arts.

Om de inhalatie van kleine hoeveelheden vloeistof te vergemakkelijken, of wanneer een verlengde afgifteduur gewenst is, kan de Flixotide vernevelsuspensie vlak voor gebruik verdund worden met een isotone natriumchloride-oplossing. Zie hiervoor ook de gebruiksaanwijzing van de vernevelaar. Het wordt aangeraden om de Flixotide Nebules in een geventileerde ruimte te vernevelen. Dit geldt in het bijzonder in ziekenhuizen, waar meerdere patiënten tegelijkertijd medicatie met vernevelaars kunnen gebruiken.

De dosering is als volgt:

**Volwassenen en kinderen ouder dan 16 jaar:**

500 tot 2.000 microgram tweemaal daags.

De te geven startdosering is afhankelijk van de ernst van de aandoening.

Voor behandeling van acute exacerbaties van astma wordt het gebruik van de hoge dosering Flixotide Nebules aangeraden, tot maximaal 7 dagen na de exacerbatie. Daarna kan de dosis worden aangepast tot controle van de astma is bereikt of kan worden gereduceerd tot de minimaal effectieve dosis op geleide van de reactie van de patiënt.

**Kinderen en adolescenten van 4 - 16 jaar:**

500-1.000 microgram tweemaal daags.

Voor de behandeling van astma wordt het gebruik van de hoge dosering Flixotide Nebules aangeraden, tot maximaal 7 dagen na de exacerbatie.

Op geleide van het effect kan overwogen worden om de dosering te verlagen.

**Speciale patiëntengroepen:**

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

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling van astma dient een stapsgewijs schema te volgen op geleide van het effect bij de patiënt.

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.

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 corticosteroiden in overweging worden genomen. Het wordt aanbevolen de piekflow van risicopatiënten dagelijks te meten.

Flixotide Nebules zijn niet geschikt als monotherapie voor de behandeling van acute symptomen ten gevolge van bronchospasmen, omdat in dit geval ook snel- en kortwerkende bronchusverwijders per inhalatie moeten worden toegediend. Flixotide Nebules zijn bestemd voor dagelijkse onderhoudsbehandeling van ernstig astma en als anti-inflammatoire behandeling bij acute exacerbaties van astma.

Bij ernstige exacerbaties van astma, of indien er geen verbetering optreedt, kan de dosering van het geïnhaleerde Flixotide verhoogd worden. Ernstig astma heeft een regelmatige medische controle, aangezien het levensbedreigend kan zijn. Een luchtweginfectie moet met een antibioticum behandeld worden.

In levensbedreigende noodsituaties kunnen de Flixotide Nebules niet de orale of parenterale toediening van corticosteroiden vervangen.

Patiënten die worden behandeld met fluticasonpropionaat per verneveling moeten worden gewaarschuwd dat, indien Flixotide Nebules niet het normale effect hebben en bij verslechterende klinische gesteldheid, een arts moet worden geraadpleegd in plaats van verhoging van de dosis of de toedieningsfrequentie.

Het wordt aanbevolen om de Flixotide Nebules via een mondstuk te inhaleren in plaats van via een gezichtsmasker. Indien er toch een gezichtsmasker wordt gebruikt, is het verstandig om het bedekte gezicht met een beschermende crème in te smeren of het gezicht goed te wassen na de verneveling. Bij het gebruik van een gezichtsmasker kan er nasale inhalatie optreden.

### **Systemische bijwerkingen**

Systemische effecten kunnen bij ieder geïnhaleerd corticosteroid voorkomen, in het bijzonder wanneer hoge doseringen gedurende lange tijd gebruikt worden. De kans dat deze effecten optreden is beduidend geringer dan bij orale corticosteroiden. 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, slaapproblemen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen). Het is om deze reden belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt onderzocht en de dosering van het geïnhaleerd corticosteroid wordt verminderd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering, waarbij controle gewaarborgd blijft.

Bij patiënten die gedurende langere tijd met orale corticosteroiden zijn behandeld of die hoge doses hebben gekregen, kan de bijnierschorsfunctie onderdrukt zijn. Bij deze patiënten moet de bijnierschorsfunctie frequent worden gecontroleerd en moet de dosis van het systemisch werkend corticosteroid voorzichtig worden verminderd.

De individuele gevoeligheid voor bijnierschorssuppressie is echter wisselend. Er moet daarom altijd rekening worden gehouden met een mogelijk 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.

Langdurige behandeling met Flixotide Nebules mag niet plotseling worden gestaakt, maar moet langzaam worden afgebouwd onder medisch toezicht.

### **Gebruik van Flixotide Nebules en orale corticosteroïden**

Het gebruik van Flixotide Nebules kan het gebruik van orale glucocorticosteroïden vervangen of significant verlagen, terwijl de astma onder controle blijft. Wanneer overgeschakeld wordt op Flixotide Nebules, 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 specifieke 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 systemisch steroïd nodig hebben.

Vervanging van een behandeling met een systemisch steroïd door een behandeling met Flixotide Nebules kan soms een allergische aandoening aan het licht brengen, zoals allergische rhinitis of eczeem.

### **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 ( $\geq$  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 CYP450-3A-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.

#### 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 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 geneesmiddelen-interacties 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 cortisolserumconcentraties. Informatie over deze interactie ontbreekt voor geïnhaald fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaatplasmaconcentraties 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 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 corticosteroiden 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 borstvoeding 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 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 ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) 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 postmarketinggegevens.



<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Bijwerking</i>	<i>Frequentie</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Orofaryngeale candidiasis*	zeer vaak
	Slokdarmscandidiasis	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties	soms
	De volgende verschijnselen zijn gerapporteerd:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	
	Angio-oedeem (voornamelijk gezichts- en orofaryngeaal oedeem)	
Oogaandoeningen	Glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, cataract**	zeer zelden
	Wazig zien	niet bekend (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom, Cushingachtige verschijnselen (zoals onderdrukking van de bijnierschorsfunctie, groeivertraging, verminderde minerale botdichtheid, cataract, glaucoom, gewichtstoename, vollemaansgezicht	zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	zeer zelden
Psychische stoornissen	Angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen inclusief hyperactiviteit en snel geïrriteerd zijn (voornamelijk bij kinderen)	zeer zelden
	Depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen)	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Heesheid*	vaak
	Paradoxale bronchospasmen (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
	bloedneus	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 Nebules. Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie, terwijl het gebruik van fluticasonpropionaat 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen en klachten

Acuut: inhalatie van een enkelvoudige dosis ver boven de therapeutische dosis kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierschorsfunctie. Er hoeft geen directe actie te worden ondernomen, de patiënt kan de therapie voortzetten. De bijnierschorsfunctie herstelt binnen enkele dagen 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 de dosis moet 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 bezit fluticasonpropionaat een effectieve glucocorticosteroidwerking 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 glucocorticosteroiden.

De dagelijkse afgifte van bijnierschors hormonen 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 in de longen plaats en is in het begin sneller dan op 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 door de systemische circulatie, in principe door metabolisme tot een inactief carbonzuurmetaboliet, door het cytochroom-P450 CYP3A4-enzym.

### Eliminatie

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel door de systemische circulatie geklaard door de hoge plasma-klaring (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 glucocorticosteroiden 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

Polysorbaat 20 (E432), sorbitanmonolaureaat, natriumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumchloride en gezuiverd water.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Flixotide Nebules bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Niet in de vriezer bewaren.

Zodra de Nebule uit de folieverpakking wordt gehaald moet deze beschermd worden tegen licht en binnen 28 dagen worden gebruikt.

Geopende Nebules moeten in de koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard en binnen 12 uur na opening worden gebruikt. Rechtop bewaren.

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

Flixotide Nebules worden geleverd in doosjes met 10 Nebules. De Nebules bestaan uit LDPE en zijn per 5 stuks in folie verpakt.

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter en de instructie van de fabrikant van de vernevelaar.

Het is belangrijk dat de inhoud van de Flixotide Nebule goed geschud is voor gebruik. Doe dit als volgt:

Houd de Flixotide Nebule aan de bovenkant vast (bij het plastic strookje) en maak een paar snelle slaande bewegingen naar beneden en schud de Flixotide Nebule daarna goed. Herhaal dit enkele malen totdat de inhoud van de Flixotide Nebule volledig goed gemengd is. De Flixotide Nebules worden geopend door het plastic strookje aan de bovenkant eraf te draaien.

Indien nodig kunnen de Flixotide Nebules worden verdund met 0,9% g/v fysiologische zoutoplossing. Ongebruikte vernevelsuspensie moet in de opvangbak van de vernevelaar worden gegoten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het wordt aanbevolen om de Flixotide Nebules via een mondstuk te inhaleren. Indien er toch een gezichtsmasker wordt gebruikt, is het verstandig om het bedekte gezicht met een beschermende crème in te smeren of het gezicht goed te wassen na de verneveling.

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

Eddingpharm B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam

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

Flixotide 500 Nebules RVG 21834

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 1998

Datum van laatste hernieuwing: 24 augustus 2013

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

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 7 en 8: 29 januari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).