

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/250 microgram/dosis, inhalatiepoeder
Flutisamix Easyhaler 50 microgram/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/250 microgram

Elke afgegeven dosis (de dosis uit het mondstuk) bevat 48 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 238 microgram fluticasonpropionaat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/500 microgram

Elke afgegeven dosis (de dosis uit het mondstuk) bevat 48 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 476 microgram fluticasonpropionaat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect

17 mg lactosemonohydraat per afgegeven dosis

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in een inhalator die afgemeten doses afgeeft (Easyhaler)
Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Flutisamix Easyhaler is geïndiceerd voor de regelmatige behandeling van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, waarbij het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 -agonist en inhalatiecorticosteroïde) aangewezen is:

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïde en 'indien nodig' kortwerkende β_2 -agonist voor inhalatie.

of

- patiënten die al onder controle zijn met zowel een inhalatiecorticosteroïde als een langwerkende β_2 -agonist.

Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Flutisamix Easyhaler is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD, met een voorspelde normale FEV₁-waarde < 60% (voorafgaand aan de bronchodilatator) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen hebben ondanks een regelmatige therapie met een bronchodilatator.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Flutisamix Easyhaler dagelijks moet worden gebruikt, zelfs wanneer ze geen symptomen hebben, om er optimaal voordeel van te hebben.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden geëvalueerd, zodat de sterkte van de Flutisamix Easyhaler die ze krijgen optimaal blijft en enkel op medisch advies wordt gewijzigd. **De dosis moet worden getitreerd tot de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle blijven.** Voor doseringen die niet kunnen bekomen worden met Flutisamix Easyhaler (i.e. 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat) zijn er andere combinatieproducten beschikbaar met een vaste dosis van deze twee actieve stoffen.

Indien de controle over de symptomen wordt behouden met de laagste sterkte van de combinatie, wanneer deze tweemaal daags wordt toegediend, kan de volgende stap zijn om een inhalatiecorticosteroïde alleen te testen. Alternatief kunnen patiënten waarbij een langwerkende β_2 agonist vereist is getitreerd worden met Flutisamix Easyhaler éénmaal daags indien dit, volgens de voorschrijvende arts, voldoende zou zijn om de ziekte onder controle te houden. In het geval van een eenmaal daagse dosering moet de dosis 's avonds gegeven worden bij patiënten die in het verleden vooral nachtelijke symptomen ondervonden en 's ochtends bij patiënten waarbij de symptomen in het verleden vooral overdag optraden.

Patiënten moeten een sterkte van de Flutisamix Easyhaler krijgen die de aangewezen dosering van fluticasonpropionaat bevat voor de ernst van hun ziekte. Als een bepaalde patiënt doseringen nodig heeft die buiten het aanbevolen schema vallen, moeten geschikte doses van een β_2 -agonist en/of corticosteroïde worden voorgeschreven.

Aanbevolen dosis

Astma

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

Eén inhalatie met 50 microgram salmeterol en 250 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

of

Eén inhalatie met 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

Een toediening van salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende een korte periode kan overwogen worden als initiële onderhoudsbehandeling bij volwassenen of adolescenten met matig persisterende astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van noodmedicatie en matig tot ernstige beperking van de luchtstroom) voor wie een snelle controle van astma essentieel is. In deze gevallen is de aangeraden startdosis één inhalatie met 50 microgram salmeterol en 100 microgram fluticasonpropionaat, tweemaal daags. Deze sterkte is ook beschikbaar voor andere producten met vaste-dosis combinaties die deze twee actieve ingrediënten bevatten. Eenmaal de astma onder controle is gebracht moet de behandeling herbekeken worden en moet er overwogen worden of de patiënten stapsgewijs de medicatie moeten afbouwen door het toedienen van enkel een inhalatiecorticosteroïde. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig op te volgen wanneer de behandeling stapsgewijs wordt afgebouwd.

Er is geen duidelijk voordeel aangetoond in vergelijking met enkel geïnhaleerd fluticasonpropionaat, gebruikt als aanvankelijke onderhoudstherapie wanneer een of twee van de criteria voor ernst ontbreekt/ontbreken. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden voor de meeste patiënten de eerstelijnsbehandeling. Flutisamix Easyhaler is niet bedoeld voor de initiële behandeling van milde astma. Salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/100 microgram sterkte is niet geschikt voor volwassenen en kinderen met ernstige astma; het is aanbevolen om de geschikte dosering van inhalatiecorticosteroïden vast te stellen voordat een combinatie met vaste dosis kan worden gebruikt bij patiënten met ernstige astma.

Pediatrische patiënten

Flutisamix Easyhaler wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

COPD

Volwassenen:

Eén inhalatie van 50 microgram salmeterol en 500 microgram fluticasonpropionaat tweemaal daags.

Speciale patiëntengroepen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten of bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Flutisamix Easyhaler bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Instructies voor het correcte gebruik van Flutisamix Easyhaler:

De inhalator wordt aangedreven door de inspiratoire luchtstroom, wat betekent dat op het moment dat de patiënt inademt door het mondstuk, de substantie de ingeademde lucht zal volgen tot in de luchtwegen.

Merk op: het is belangrijk om de patiënt te instrueren

- om de instructies voor correct gebruik aandachtig te lezen. Deze instructies staan in de bijsluiter die in elke verpakking bij de Flutisamix Easyhaler zit ingesloten.
- om de inhalator rechtop te houden, het vast te houden tussen de duim en vinger

- om de inhalator 3 tot 5 maal krachtig op en neer te schudden voor activering
- om de inhalator te activeren (“klik”) voor inhalatie
- om krachtig en diep in te ademen door het mondstuk om te verzekeren dat een optimale dosis wordt afgeleverd in de longen
- om de adem in te houden na inhalatie gedurende minstens 5 seconden
- om nooit uit te ademen via het mondstuk. Dit zal resulteren in een reductie van de afgeleverde dosis. Indien dit toch voorvalt wordt de patiënt geïnstrueerd om met het mondstuk op de tafel of de handpalm te tikken om het poeder te verwijderen en om vervolgens de doseerprocedure te herhalen.
- om nooit het toestel meer dan een keer te activeren zonder inhalatie van het poeder. Indien dit toch voorvalt wordt de patiënt geïnstrueerd om met het mondstuk op de tafel of de handpalm te tikken om het poeder te verwijderen en om vervolgens de doseerprocedure te herhalen.
- om altijd het stofkapje (en indien in gebruik, het beschermende omhulsel te sluiten) terug te plaatsen na gebruik om een accidentele activering van het toestel te voorkomen (dit kan resulteren in een over- of onderdosering voor de patiënt bij het volgende gebruik).
- om de mond met water te spoelen na inhalatie van de onderhoudsdosis om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren.
- om water nooit te gebruiken om de inhalator schoon te maken omdat het poeder gevoelig is voor vocht.
- om de Flutisamix Easyhaler te vervangen wanneer de teller nul bereikt ook al kan er nog poeder geobserveerd worden binnen de inhalator.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (lactose, dat een kleine hoeveelheid melkproteïnen bevat).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Flutisamix Easyhaler mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator noodzakelijk is. Patiënten moet worden geadviseerd hun inhalator die voor de verlichting van een acute astma-aanval moet worden gebruikt, te allen tijde binnen handbereik te houden.

Bij patiënten mag Flutisamix Easyhaler niet worden opgestart tijdens een exacerbatie en evenmin wanneer ze astma hebben die aanzienlijk verergert of acuut verslechtert.

Ernstige bijwerkingen die verband houden met astma en exacerbaties kunnen voorkomen tijdens behandeling met Flutisamix Easyhaler. Patiënten moet worden gevraagd hun behandeling voort te zetten, maar ze moeten medisch advies inwinnen als astmasymptomen niet onder controle worden gebracht of verergeren na het opstarten van Flutisamix Easyhaler.

Een toegenomen noodzaak van het gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchodilatoren) of een verminderde reactie op verlichtende medicatie duidt erop dat astma minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden geëvalueerd.

Wanneer astma plots en progressief minder onder controle is, is dit mogelijk levensbedreigend en moet de patiënt een dringende medische evaluatie ondergaan. Verhoging van de therapie met corticosteroiden dient te worden overwogen.

Zodra astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden de dosis Flutisamix Easyhaler geleidelijk aan te verlagen. Het is belangrijk dat patiënten regelmatig worden geëvalueerd bij dosisverlaging. De laagste effectieve dosis Flutisamix Easyhaler moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Voor patiënten met COPD die exacerbaties hebben, is doorgaans behandeling met systemische corticosteroiden aangewezen. Daarom moeten patiënten geïnstrueerd worden medisch advies in te winnen wanneer de symptomen met Flutisamix Easyhaler verergeren.

Behandeling met Flutisamix Easyhaler mag niet abrupt worden gestaakt bij patiënten met astma vanwege het risico op exacerbatie. De therapie moet onder toezicht van een arts worden afgebouwd. Voor patiënten met COPD kan het stopzetten van de therapie ook gepaard gaan met symptomatische decompensatie; toezicht van een arts is aangewezen.

Zoals met alle inhalatiemedicatie die corticosteroiden bevatten, moet Flutisamix Easyhaler met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en een schimmel-, virale of andere infectie van de luchtwegen. De aangewezen behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld, indien geïndiceerd.

Cardiovasculaire effecten

In zeldzame gevallen kan Flutisamix Easyhaler bij hoge therapeutische doses hartaritmieën veroorzaken, bijvoorbeeld supraventriculaire tachycardie, extrasystoles en atriale fibrillatie, en een lichte tijdelijke verlaging van het kaliumgehalte in serum. Flutisamix Easyhaler moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of afwijkend hartritme alsook bij patiënten met diabetes mellitus, thyreotoxicose, niet-gecorrigeerde hypokaliëmie en patiënten met predispositie voor lage kaliumgehalten in serum.

Hyperglycemie

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van stijging van de bloedglucosespiegel (zie rubriek 4.8); hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer wordt voorgeschreven voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Paradoxaal bronchospasme

Zoals bij andere inhalatietherapieën, kan na toediening van een dosis paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Flutisamix Easyhaler moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

De farmacologische neveneffecten van behandeling met een β_2 -agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze bij regelmatig gebruik.

Systemische corticosteroïden effecten

Systemische effecten kunnen voorkomen met alle inhalatiecorticosteroïden, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden, is veel kleiner dan met orale corticosteroïden. Tot de mogelijke systemische effecten behoren syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, verminderde botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom, en in zeldzamere gevallen een reeks psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen) (zie de subtitel *Pediatrie patiënten hieronder voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen en adolescenten*). **Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt geëvalueerd en dat de dosis inhalatiecorticosteroïden wordt verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.**

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroïden kan leiden tot bijniersuppressie en acute bijniercrisis. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en acute bijniercrisis beschreven met doses van fluticasonpropionaat tussen 500 en minder dan 1 000 microgram. Tot de situaties die een acute bijniercrisis zouden kunnen uitlokken, horen trauma, chirurgische ingreep, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De symptomen zijn doorgaans vaag en kunnen bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en toevallen. Bijkomende toediening van systemische corticosteroïden dient te worden overwogen tijdens periodes van stress of een electieve chirurgische ingreep.

De voordelen van therapie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat zouden de noodzaak van orale steroïden tot een minimum moeten beperken, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen gedurende aanzienlijke tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierreserve. Daarom moeten deze patiënten met uiterste voorzichtigheid worden behandeld en moet de bijnierschorsfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten die in het verleden met spoed behandeling met een hoge dosis corticosteroïden nodig hadden, kunnen ook een risico lopen. Met deze kans op verminderde reserve dient altijd rekening te worden gehouden in spoedeisende en electieve situaties die wellicht stress veroorzaken, en behandeling met geschikte corticosteroïden moet overwogen worden. De mate van bijnierstoornis kan het advies van een specialist vereisen voordat electieve procedures plaatsvinden

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in plasma aanzienlijk verhogen. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. Er is ook een grotere kans op systemische bijwerkingen wanneer fluticasonpropionaat wordt gecombineerd met andere krachtige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5).

Visusstoornis

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

Pneumonie in patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk was, is waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroiden kregen. Er zijn bewijzen van een verhoogd risico op pneumonie naarmate de dosis steroïden stijgt, maar geen enkel onderzoek heeft hierover definitief uitsluitel gegeven. Er is geen klinisch bewijs dat uitsluitel geeft over verschillen in klassen met betrekking tot de omvang van het risico op pneumonie bij inhalatiecorticosteroiden.

Bij patiënten met COPD moeten artsen alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie, aangezien de klinische kenmerken van zulke infecties de symptomen van exacerbaties van COPD overlappen.

Tot de risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD horen actief roken, oudere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

Interacties met krachtige CYP3A4 inhibitoren

Gelijktijdig gebruik van systemisch ketoconazol leidt tot een aanzienlijke toename van systemische blootstelling aan salmeterol. Dit kan leiden tot een toename van de incidentie van systemische effecten (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en palpitaties). Gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers moet daarom worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk toegenomen risico op systemische bijwerkingen van behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

Pediatische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar die hoge doses van fluticasonpropionaat gebruiken (doorgaans $\geq 1\ 000$ microgram/dag) kunnen in het bijzonder risico lopen. Systemische effecten kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Tot de mogelijke systemische effecten horen syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, acute bijniercrisis en groeivertraging bij kinderen en adolescenten, en in zeldzamere gevallen een reeks psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Er dient overwogen te worden het kind of de adolescent door te verwijzen naar een pediatrisch longspecialist.

Het wordt aanbevolen om de lengte van kinderen die een langdurige behandeling krijgen met inhalatiecorticosteroiden regelmatig te controleren. **De dosis inhalatiecorticosteroiden moet altijd worden verlaagd tot de laagste dosis waarbij astma effectief onder controle blijft.**

Hulpstoffen

Flutisamix Easyhaler bevat tot 17,1 mg lactose/dosis als hulpstof. Deze hoeveelheid veroorzaakt normaliter geen problemen bij mensen met een lactose intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkproteïnen die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol afzwakken of tegenwerken. Zowel niet-selectieve als selectieve β -blokkers moeten worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn om ze te gebruiken. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een β 2-agonist. Voorzichtigheid is met name geboden bij acute ernstige astma, aangezien dit effect sterker kan worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die een β -adrenerge stof bevatten, kan een potentieel additief effect hebben.

Fluticasonpropionaat

Onder normale omstandigheden worden lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat bekomen na inhalatie, vanwege een uitgebreid first-pass metabolisme en de sterke systemische klaring door cytochroom CYP3A4 in de darm en de lever. Vandaar dat klinisch significante geneesmiddelinteracties gemedieerd door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk zijn.

In een onderzoek naar interacties bij gezonde personen met intranasaal fluticasonpropionaat verhoogde tweemaal daags 100 mg ritonavir (een zeer krachtige cytochroom CYP3A4-remmer) de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat honderden keren, resulterend in opvallend gereduceerde cortisolconcentraties in serum. Er is geen informatie over deze interactie met geïnhaleerd fluticasonpropionaat, maar een opvallende toename in fluticasonpropionaatgehalten in plasma wordt verwacht. Gevallen van syndroom van Cushing en bijniersuppressie zijn gemeld. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van glucocorticoïden.

In een klein onderzoek 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 afname van plasmacortisol in vergelijking met fluticasonpropionaat alleen. Bij gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers, zoals itraconazol en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, en matige CYP3A-remmers, zoals erythromycine, wordt ook een verhoging verwacht van het risico op systemische bijwerkingen. Combinaties moeten vermeden worden, 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 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante stijging van de blootstelling aan salmeterol in plasma (1,4-voudige C_{max} en 15-voudige AUC). Dit kan resulteren in een toename van de incidentie van andere systemische effecten van behandeling met salmeterol (bijvoorbeeld verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) vergeleken met een behandeling met alleen salmeterol of ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Klinisch significante effecten werden niet waargenomen met betrekking tot bloeddruk, hartslag, bloedglucosespiegel en kaliumgehalte in bloed. Gelijktijdige behandeling met ketoconazol leidde niet

tot een toename van de eliminatiehalfwaardetijd van salmeterol of een toename van stapeling van salmeterol bij herhaalde dosering.

De gelijktijdige toediening van ketoconazol moet worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische effecten van behandeling met salmeterol. Mogelijk is er een vergelijkbaar risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, telitromycine, ritonavir).

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde personen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine maar niet-statistisch significante stijging van de blootstelling aan salmeterol (1,4-voudige C_{max} en 1,2-voudige AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine werd niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat salmeterol en fluticasonpropionaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch zijn. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van β_2 -adrenoreceptoragonisten en glucocorticosteroiden (zie rubriek 5.3).

Toediening van Flutisamix Easyhaler bij zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden indien het te verwachten voordeel voor de vrouw groter is dan een mogelijk risico voor de foetus.

De laagste effectieve dosis van fluticasonpropionaat die nodig is om astma voldoende onder controle te houden, moet worden gebruikt bij de behandeling van zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of salmeterol en fluticasonpropionaat/metabolieten in de moedermelk wordt/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 behandeling met Flutisamix Easyhaler moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, 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 over mensen. Dieronderzoek duidde echter niet op effecten van salmeterol of fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Flutisamix Easyhaler salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, kunnen het type en de ernst van bijwerkingen in verband met elk van de werkzame stoffen worden verwacht. Er is geen sprake van bijkomende bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee werkzame stoffen.

Bijwerkingen die verband hielden met salmeterol/fluticasonpropionaat worden hieronder gegeven, vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Frequenties zijn afkomstig van gegevens van klinisch onderzoek. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie bij placebo.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties & parasitaire aandoeningen	Candidiasis van mond en keel	Vaak
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	Vaak ^{1,3,5}
	Bronchitis	Vaak ^{1,3}
	Candidiasis van de slokdarm	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties:	
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	Soms
	Angio-oedeem (voornamelijk gezichtsoedeem en orofaryngeaal oedeem)	Zelden
	Ademhalingssymptomen (dyspneu)	Soms
	Ademhalingssymptomen (bronchospasme)	Zelden
	Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botmineraaldichtheid	Zelden ⁴
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak ³
	Hyperglykemie	Soms ⁴
Psychische stoornissen	Angst	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (voornamelijk bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak ¹
	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
	Glaucoom	Zelden ⁴
	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
	Tachycardie	Soms
	Hartritmestoornissen (waaronder supraventriculaire tachycardie en extrasystoles)	Zelden
	Atriale fibrillatie	Soms
	Angina pectoris	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak ^{2,3}
	Keelirritatie	Vaak
	Heesheid/dysfonie	Vaak
	Sinusitis	Vaak ^{1,3}
	Paradoxaal bronchospasme	Zelden ⁴
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Kneuzingen	Vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en	Spierkrampen	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
bindweefsel-aandoeningen	Traumafracturen	Vaak ^{1,3}
	Artralgie	Vaak
	Myalgie	Vaak

1. Vaak gemeld bij placebo
2. Zeer vaak gemeld bij placebo
3. Meldingen gedurende 3 jaar in een COPD-onderzoek
4. Zie rubriek 4.4
5. Zie rubriek 5.1

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische neveneffecten van behandeling met een β_2 -agonist, zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn, zijn gemeld, maar gewoonlijk zijn ze tijdelijk van aard en verminderen ze met regelmatige therapie.

Zoals ook bij andere inhalatietherapieën kan na toediening van een dosis paradoxaal bronchospasme voorkomen met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling en kortademigheid. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Flutisamix Easyhaler moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Vanwege de fluticasonpropionaat-component kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van mond en keel, en in zeldzame gevallen van de slokdarm, voorkomen. Zowel heesheid als de incidentie van candidiasis van mond en keel kan verlicht worden door na gebruik van het product de mond te spoelen met water en het water uit te spuwen. Symptomatische candidiasis van mond en keel kan worden behandeld met topische antischimmeltherapie terwijl het gebruik van Flutisamix Easyhaler wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten zijn het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en groeivertraging bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid, ervaren.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek over overdosering met Flutisamix Easyhaler, niettemin worden hieronder gegevens over overdosering met beide werkzame stoffen gegeven:

De verschijnselen en symptomen van een overdosering met salmeterol zijn duizeligheid, stijgingen in systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Als de behandeling met Flutisamix Easyhaler moet worden gestaakt vanwege een overdosering van de β -agonist-component van het geneesmiddel, moet worden overwogen een passende vervangende steroïdenbehandeling te starten. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom dienen de kaliumgehalten in serum te worden gecontroleerd. Kaliumvervanging moet worden overwogen.

Acute overdosering: acute inhalatie van hogere dan de aanbevolen doses fluticasonpropionaat kan leiden tot een tijdelijke suppressie van de bijnierfunctie. Spoedeisende maatregelen zijn hiervoor niet nodig, aangezien de bijnierfunctie zich binnen enkele dagen herstelt, zoals blijkt uit metingen van de cortisolspiegel in plasma.

Chronische overdosering van geïnhaleerd fluticasonpropionaat: de bijnierreserve moet worden gecontroleerd en behandeling met systemische corticosteroiden kan noodzakelijk zijn. Na stabilisatie moet de behandeling worden voortgezet met een inhalatiecorticosteroïde in de aanbevolen dosis. Zie rubriek 4.4: risico op bijniersuppressie.

In gevallen van zowel acute als chronische overdosering met fluticasonpropionaat moet therapie met Flutisamix Easyhaler worden voortgezet in een geschikte dosis om de symptomen onder controle te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, Adrenerge middelen in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen, ATC-code: R03AK06.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Flutisamix Easyhaler bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die verschillende werkingsmechanismen hebben. De respectieve werkingsmechanismen van beide werkzame stoffen worden hieronder beschreven.

Salmeterol

Salmeterol is een selectieve, langwerkende (12 uur) β_2 -adrenoceptoragonist met een lange zijketen die bindt aan de exoreceptor-site.

Salmeterol produceert een langere bronchodilatatie, die ten minste 12 uur duurt, dan de aanbevolen doses van conventionele kortwerkende β_2 -agonisten.

Fluticasonpropionaat

Fluticasonpropionaat gegeven als inhalatie in de aanbevolen doses heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïde werking in de longen, resulterend in een afname van de symptomen en exacerbaties van astma, en met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van corticosteroiden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Asthma clinical trials

Een twaalf maanden durend onderzoek (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) bij 3416 volwassen en adolescentie patiënten met persisterende astma vergeleek de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat (FP) versus monotherapie met een inhalatiecorticosteroïde (fluticasonpropionaat/FP) om na te gaan of de doelen van astmacontrole konden worden bereikt. De behandeling werd om de 12 weken verhoogd tot ***totale controle* of de hoogste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel was bereikt. GOAL toonde aan dat bij meer patiënten behandeld met salmeterol/FP astmacontrole werd bereikt dan bij patiënten behandeld met inhalatiecorticosteroïden (ICS) alleen; het onder controle brengen werd bereikt met een lagere dosis corticosteroiden.

**Goed onder controle gebrachte astma* werd sneller bereikt met salmeterol/FP dan met ICS alleen. Voor 50% van de personen bedroeg de tijd van behandeling tot een eerste afzonderlijke week van *goed onder controle gebrachte astma* 16 dagen voor salmeterol/FP vergeleken met 37 dagen voor de ICS-groep. In de subgroep van astmapatiënten die nog niet eerder steroïden hadden gebruikt, bedroeg de tijd tot een afzonderlijke week van *goed onder controle gebrachte astma* 16 dagen bij de behandeling met salmeterol/FP vergeleken met 23 dagen na behandeling met ICS.

Uit de algemene onderzoeksresultaten bleek het volgende:

Percentage patiënten die voor astma *goede controle (WC, <i>Well Controlled</i>) en **totale controle (TC, <i>Totally Controlled</i>) bereikten over een periode van 12 maanden				
Behandeling vóór het onderzoek	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Geen ICS (alleen SABA)	78%	50%	70%	40%
Lage dosis ICS (\leq 500 microgram BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%
Middelmatige dosis ICS ($>$ 500 tot 1 000 microgram BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Gebundelde resultaten van de 3 behandelingsniveaus	71 %	41%	59%	28%

* Goed onder controle gebrachte astma – minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore hoger dan 1 (symptoomscore 1 gedefinieerd als ‘symptomen gedurende één korte periode tijdens de dag’), gebruik van SABA op minder dan of gelijk aan 2 dagen en minder dan of gelijk aan 4 keer/week, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die wijziging van de therapie afdwingen

**Totale controle van astma – geen symptomen, geen gebruik van SABA, meer dan of gelijk aan 80% van de voorspelde expiratoire piekstroom 's ochtends, 's nachts niet wakker worden, geen exacerbaties en geen bijwerkingen die wijziging van de therapie afdwingen

De resultaten van dit onderzoek duiden erop dat 50/100 microgram salmeterol/FP tweemaal daags kan overwogen worden als aanvankelijke onderhoudstherapie bij patiënten met matige, persisterende astma voor wie het essentieel wordt geacht dat astma snel onder controle is.

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen bij 318 patiënten met persisterende astma met een leeftijd van \geq 18 jaar evalueerde de veiligheid en verdraagbaarheid van toediening van twee inhalaties tweemaal daags (dubbele dosis) van salmeterol/FP gedurende twee weken. Uit het onderzoek bleek dat een verdubbeling van de inhalaties van elke sterkte van salmeterol/fluticasonpropionaat gedurende maximaal 14 dagen leidde tot een kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de β -agonist (tremor – 1 patiënt [1%] versus 0, hartkloppingen – 6 [3%] versus 1 [$<$ 1%], spierkrampen – 6 [3%] versus 1 [$<$ 1%]) en een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan inhalatiecorticosteroiden (bijvoorbeeld candidiasis van de mond – 6 [6%] versus 16 [8%], heesheid – 2 [2%] versus 4 [2%]) vergeleken met één inhalatie tweemaal daags. Er dient rekening te worden gehouden met de kleine toename van bijwerkingen gerelateerd aan de β -agonist als de arts een verdubbeling van de dosis van Flutisamix Easyhaler overweegt bij volwassen patiënten die kortstondig (maximaal 14 dagen) aanvullende therapie met inhalatiecorticosteroiden nodig hebben.

Klinisch onderzoek naar COPD

TORCH was een 3 jaar durend onderzoek naar het effect van behandeling met 50/500 microgram salmeterol/FP inhalatiepoeder tweemaal daags, 50 microgram salmeterol inhalatiepoeder tweemaal daags, 500 microgram FP inhalatiepoeder tweemaal daags of placebo op mortaliteit ongeacht de oorzaak bij patiënten met COPD. COPD-patiënten met een FEV₁-aanvangswaarde (vóór een bronchodilatator) $<$ 60% van de voorspelde normale waarde werden gerandomiseerd naar dubbelblinde

medicatie. Gedurende het onderzoek was het patiënten toegestaan om de gebruikelijke COPD-therapie te gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiocorticosteroiden, langwerkende bronchodilatoren en langdurige systemische corticosteroiden. Overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht het stoppen van de onderzoeksmedicatie. Het primaire eindpunt was reductie van de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar voor salmeterol/FP versus placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1 533
Mortaliteit ongeacht de oorzaak na 3 jaar				
Aantal gevallen van overlijden (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Risicoratio versus placebo (BI's) p-waarde	N.v.t.	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
Risicoratio fluticasonpropionaat/salmeterol 500/50 versus componenten (BI's) p-waarde	N.v.t.	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N.v.t.

1. Niet significante p-waarde na correctie voor 2 interim-analyses voor de vergelijking van primaire werkzaamheid van een log-rangordeanalyse gestratificeerd voor rookgedrag.

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met salmeterol/FP, hoewel dit geen statistisch significant niveau $p \leq 0,05$ bereikte.

Het percentage patiënten dat overleed binnen 3 jaar als gevolg van oorzaken die verband hielden met COPD bedroeg 6,0% voor placebo, 6,1% voor salmeterol, 6,9% voor FP en 4,7% voor salmeterol/FP.

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

In vergelijking met placebo was de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten met de *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* verbeterd met alle actieve behandelingen. De gemiddelde verbetering gedurende drie jaar voor salmeterol/FP 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 met 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De geschatte 3-jaarswaarschijnlijkheid voor het krijgen van pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor salmeterol/FP (*hazard ratio* voor salmeterol/FP versus placebo: 1,64; 95%-BI: 1,33 tot 2,01; $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumoniegereleerd overlijden; het aantal gevallen van overlijdens tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor salmeterol/FP. Er was geen significant verschil in de kans op botfracturen (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP en 6,3% salmeterol/FP); de *hazard ratio* voor salmeterol/FP versus placebo: 1,22; 95%-BI: 0,87 tot 1,72; $p = 0,248$.

Uit placebogecontroleerd klinisch onderzoek, over een periode van 6 en 12 maanden, is gebleken dat een regelmatig gebruik van 50/500 microgram salmeterol/FP de longfunctie verbetert en leidt tot een afname van kortademigheid en een verminderd gebruik van medicatie die verlichting biedt.

De onderzoeken SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, replicatieonderzoeken met parallelle groepen waarbij het effect van 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags (een dosis die niet is goedgekeurd voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) werd vergeleken met 50 microgram salmeterol tweemaal daags voor wat betreft het jaarlijkse percentage van matige/ernstige exacerbaties bij personen met COPD met een FEV₁ van minder dan 50% van de voorspelde waarde en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Matige/ernstige exacerbaties waren gedefinieerd als verergering van symptomen waarvoor behandeling vereist was met orale corticosteroiden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname van de patiënt.

De onderzoeken hadden een inlooperperiode van 4 weken. Tijdens die periode kregen alle personen open-label 50/250 microgram salmeterol/FP om de farmacotherapie van COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voorafgaand aan randomisatie naar geblindeerde onderzoeksmedicatie gedurende 52 weken. Personen werden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar 50/250 microgram salmeterol/FP (totale ITT $n = 776$) of salmeterol (totale ITT $n = 778$). Vóór de inlooperperiode zetten personen het gebruik van voorafgaande medicatie voor COPD stop, met uitzondering van kortwerkende bronchodilatoren. Het gelijktijdige gebruik van langwerkende bronchodilatoren (β_2 -agonisten en anticholinerge geneesmiddelen), combinatieproducten van salbutamol/ipratropiumbromide, orale β_2 -agonisten en theofyllinepreparaten was niet toegestaan tijdens de behandelingsperiode. Orale corticosteroiden en antibiotica waren toegestaan voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke richtlijnen voor het gebruik ervan. Gedurende de onderzoeken gebruikten de personen salbutamol naar behoefte.

Uit de resultaten van beide onderzoeken bleek dat behandeling met 50/250 microgram salmeterol/FP leidde tot een significant lager jaarlijks percentage van matige/ernstige COPD-exacerbaties vergeleken met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per persoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per persoon per jaar, percentageverhouding van 0,70, 95%-BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$). Vergeleken met salmeterol waren de bevindingen voor de uitkomstmaten voor secundaire werkzaamheid (tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie, het jaarlijkse percentage van exacerbaties waarvoor orale corticosteroiden nodig waren en FEV₁ vóór de ochtenddosis (VM)) op significante wijze in het voordeel van 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags. Vergeleken met salmeterol waren de bijwerkingenprofielen vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiasis en dysfonie) in de groep met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal

daags. Voorvallen die verband hielden met pneumonie werden gemeld voor 55 (7%) personen in de groep met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags en 25 (3%) in de salmeterolgroep. De toegenomen incidentie van gemelde pneumonie met 50/250 microgram salmeterol/FP tweemaal daags blijkt vergelijkbaar te zijn met de incidentie gemeld na behandeling met 50/500 microgram salmeterol/fluticasonpropionaat tweemaal daags in TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART was een 28 weken durend multicenter onderzoek in de Verenigde Staten dat de veiligheid van salmeterol evalueerde ten opzichte van placebo toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bij volwassenen en adolescenten. Hoewel er geen significante verschillen waren in het primaire eindpunt van het gecombineerde aantal gevallen van ademhalingsgerelateerd overlijden en ademhalingsgerelateerde levensbedreigende voorvallen, toonde de studie een significante toename aan van astmagerelateerde overlijdens in patiënten die salmeterol ontvingen (13 overlijdens van de 13.176 patiënten in behandeling met salmeterol ten opzichte van 3 overlijdens van de 13.179 patiënten met placebo). De studie was niet opgezet om de impact van gelijktijdig inhalatiecorticosteroïdegebruik vast te stellen, en slechts 47% van de proefpersonen rapporteerden het gebruik van ICS bij de start van de studie.

Veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP ten opzichte van enkel FP bij astma

Twee multicenter 26 weken durende studies werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van salmeterol-FP te vergelijken met deze van enkel FP, één in volwassenen en adolescenten (AUSTRI studie), en de andere in pediatrische patiënten van 4-11 jaar oud (VESTRI studie). In beide studies hadden de deelnemende patiënten matig tot ernstig persisterende astma met een voorgeschiedenis van astmagerelateerde hospitalisatie of astma exacerbaties in het voorafgaande jaar. Het primaire doel van elke studie was om te bepalen of de toevoeging van LABA aan ICS behandeling (salmeterol-FP) non inferieur was vergeleken met enkel ICS (FP) op vlak van het risico op ernstige astma gerelateerde voorvallen (astmagerelateerde hospitalisatie, endotracheale intubatie en overlijden). Een secundair doel, op vlak van werkzaamheid, van deze studies was om te evalueren of ICS/LABA (salmeterol-FP) superieur was vergeleken met enkel ICS behandeling (FP) op vlak van ernstige astma exacerbatie (gedefinieerd als achteruitgang van astma dewelke het gebruik van systemische corticosteroïden vereist gedurende minstens 3 dagen of een ziekenhuisopname of een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp vanwege astma die systemische corticosteroïden vereiste).

In het totaal werden respectievelijk 11.679 en 6.208 proefpersonen gerandomiseerd en ontvingen ze behandeling in de AUSTRI en VESTRI studies. Voor het primaire veiligheidseindpunt werd non inferioriteit bereikt voor beide studies (zie tabel hieronder).

Ernstige Astmagerelateerde Voorvallen in de 26 week durende AUSTRI en VESTRI trials.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Enkel FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Enkel FP (n = 3 101)
Samengesteld eindpunt (Astma gerelateerde hospitalisatie, endotracheale intubatie of overlijden)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Salmeterol-FP/FP <i>Hazard ratio</i> (95% BI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Overlijden	0	0	0	0
Astma gerelateerde overlijden	34	33	27	21
Endotracheale intubatie	0	2	0	0

^a Als de resulterende schatting van het bovenste 95% BI voor het relatieve risico minder dan 2,0 was, werd non inferioriteit geconcludeerd.

^b Als de resulterende schatting van het bovenste 95% BI voor het relatieve risico minder dan 2,675 was werd non inferioriteit geconcludeerd.

Voor het secundaire eindpunt van de werkzaamheid, werd in beide studies een reductie gezien in tijd tot de eerste astma exacerbatie met salmeterol-FP ten opzichte van FP. Maar enkel in de AUSTRI studie was deze reductie statistisch significant:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	Enkel FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	Enkel FP (n = 3 101)
Aantal studiedeelnemers met een astma exacerbatie	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP <i>Hazard ratio</i> (95% BI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrische patiënten

Flutisamix Easyhaler is niet aangeraden voor gebruik in kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Flutisamix Easyhaler in deze jonge doelgroep is niet vastgesteld.

Gebruik van geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Een observationele retrospectieve epidemiologische cohortstudie, waarbij elektronische gezondheidsgegevens van het Verenigd Koninkrijk werden gebruikt, werd uitgevoerd om het risico op MCMs te evalueren na blootstelling in het eerste trimester aan enkel inhalatie FP en salmeterol-FP relatief tot niet-FP bevattende ICS. Er werd geen placebo vergelijkingsmiddel geïnccludeerd in deze studie.

In het astma-cohort van 5.362 zwangerschappen waarbij in het eerste trimester blootstelling was aan ICS, werden 131 gevallen van gediagnosticeerde MCMs geïdentificeerd; 1.612 (30%) werden blootgesteld aan FP of salmeterol-FP waarbij 42 gediagnosticeerde MCMs werden geïdentificeerd. De aangepaste oddsratio voor MCMs die werden gediagnosticeerd tegen 1 jaar was 1,1 (95% BI: 0,5-2,3) voor aan FP blootgestelde vergeleken met aan niet-FP ICS blootgestelde vrouwen met matige astma en 1,2 (95% BI: 0,7-2,0) voor vrouwen met aanzienlijke tot ernstige astma. Er werd geen verschil in het risico op MCMs vastgesteld na blootstelling aan enkel FP versus salmeterol-FP in het eerste trimester. Het absolute risico van MCM volgens de astma ernstegraad varieerde van 2,0 tot 2,9 per 100 aan FP-blootgestelde zwangerschappen wat vergelijkbaar is met de resultaten van een studie van 15.840 zwangerschappen die niet werden blootgesteld aan astmabehandelingen in de 'General Practice Research Database' (2,8 MCM voorvallen per 100 zwangerschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor farmacokinetische doeleinden kan elke component apart worden beschouwd.

Salmeterol

Salmeterol is lokaal in de long werkzaam. Daarom zijn plasmagehaltes geen indicatie voor therapeutische effecten. Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol vanwege de technische moeilijkheden om het geneesmiddel in plasma te beoordelen, gezien de zeer lage plasmaconcentraties bij therapeutische doses (ongeveer 200 picogram/ml of minder) die worden bereikt na inhalatie.

Fluticasonpropionaat

De absolute biologische beschikbaarheid van een enkele dosis geïnhaleerd fluticasonpropionaat bij gezonde personen varieert tussen ongeveer 5 en 11% van de nominale dosis, afhankelijk van de gebruikte inhalator. Bij patiënten met astma of COPD is een mindere mate van systemische blootstelling aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat waargenomen.

Systemische absorptie vindt grotendeels via de longen plaats en gebeurt in het begin snel en vervolgens langdurig. De rest van de geïnhaleerde dosis kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot een systemische blootstelling. Dit komt door de lage oplosbaarheid in water en door presystemische metabolisering, resulterend in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. Er is een lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde dosis.

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (1150 ml/min), een groot distributievolume bij steady-state (ongeveer 300 l) en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.

Binding aan plasma-eiwitten bedraagt 91%.

Fluticasonpropionaat wordt heel snel geklaard uit de systemische circulatie. De belangrijkste route is metabolisering tot een inactieve carboxylzuurmetabooliet door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Ook andere niet-geïdentificeerde metaboolieten worden in de feces aangetroffen.

De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van metabolieten. Het grootste deel van de dosis wordt in de feces uitgescheiden in de vorm van metabolieten en ongewijzigd geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Flutisamix Easyhaler wordt niet aanbevolen voor gebruik in kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Flutisamix Easyhaler in deze jonge populatie is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige zorgen ten aanzien van de veiligheid voor menselijk gebruik op basis van dieronderzoek, waarbij salmeterol en fluticasonpropionaat afzonderlijk werden toegediend, waren effecten die verband hielden met overmatige farmacologische werkingen.

In dieronderzoek naar reproductietoxiciteit is aangetoond dat glucocorticosteroiden tot misvormingen leiden (schisis, skeletafwijkingen). De resultaten van dit experimentele dieronderzoek lijken niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. Dieronderzoek met salmeterol duidde alleen op embryofetale toxiciteit bij hoge blootstellingsniveaus. Na gelijktijdige toediening werd een verhoogde incidentie van transpositie van de arteria umbilicalis en onvolledige ossificatie van het os occipitale waargenomen bij ratten in doses die in verband worden gebracht met bekende afwijkingen die door glucocorticoiden worden veroorzaakt. Noch salmeterolxinafoaat, noch fluticasonpropionaat hebben enig potentieel getoond voor genetische toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (dat melkeiwitten bevat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

In de verkoopsverpakking: 2 jaar.

Na de eerste opening van de foliewikkel: 1 maand [50/250 sterkte], 2 maanden [50/500 sterkte].

Bewaren beneden 25°C. Bescherm tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vereist.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De multidosis poeder inhalator bestaat uit zeven plastic delen en een roestvrij stalen drijfveer. De plastic materialen van de inhalator zijn: polybutyleentereftalaat, lage dichtheid polyethyleen, polycarbonaat, butadieen-styreen en polypropyleen. De inhalator zit afgesloten in een foliewikkel en verpakt met of zonder een beschermend omhulsel (polypropyleen en thermoplastische elastomeer) in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

1, 2, of 3 inhalatoren die 60 doses bevatten, met of zonder beschermend omhulsel.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

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

België

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/250 microgram/dosis, inhalatiepoeder: BE530675
Flutisamix Easyhaler 50 microgram/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder: BE530684

Luxemburg

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/250 microgram/dosis, inhalatiepoeder: 2018110336

- 0864063: 1*60 doses
- 0864077: 2*60 doses
- 0864081: 3*60 doses

Flutisamix Easyhaler 50 microgram/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder: 2018110337

- 0864094: 1*60 doses
- 0864113: 2*60 doses
- 0864127: 3*60 doses

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 8 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 07/2025