

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Airflusal® Forspiro® 50 microgram/250 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld
Airflusal® Forspiro® 50 microgram/500 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis van Airflusal® Forspiro® 50 microgram/250 microgram/ dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld levert:

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 250 microgram fluticasonpropionaat.

Dat stemt overeen met een afgeleverde dosis van:

45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 233 microgram fluticasonpropionaat.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat: 12,20 mg per afgemeten dosis

Elke afgemeten dosis van Airflusal® Forspiro® 50 microgram/500 microgram/ dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld levert:

50 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 500 microgram fluticasonpropionaat.

Dat stemt overeen met een afgeleverde dosis van:

45 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat) en 465 microgram fluticasonpropionaat

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit, homogeen poeder.

Het voorverdeelde poeder, dat vervat zit in een blisterverpakking, wordt afgeleverd met een purperen, plastic droogpoederinhalator.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Airflusal® Forspiro® is geïndiceerd voor een onderhoudstherapie bij astma als het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende β_2 agonist en inhalatiecorticosteroïd) geschikt is:

- patiënten die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en een kortwerkende β_2 agonist volgens noodzaak
- of
- patiënten die al goed onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd plus een langwerkende β_2 agonist.

Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Airflusal® Forspiro® is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een ESW < 60% van de voorspelde waarde (pre-bronchodilatator) en een geschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen vertonen ondanks regelmatig gebruik van

bronchodilatoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening:

Airflusal® Forspiro® is alleen bestemd voor inhalatie.

Patiënten moeten weten dat Airflusal® Forspiro® dagelijks moet worden gebruikt om optimale effecten te verkrijgen, ook als ze geen symptomen hebben.

Patiënten moeten regelmatig opnieuw door de arts worden geëvalueerd opdat de sterkte van Airflusal® Forspiro® die ze krijgen, optimaal blijft en enkel veranderd wordt op medisch advies.

De dosis moet worden verlaagd tot de laagste dosis waarmee een efficiënte controle van de symptomen wordt verkregen. Als de symptomen onder controle blijven met de laagste sterkte van de combinatie tweemaal per dag toegediend, dan zou de volgende stap kunnen bestaan uit een proef met alleen een inhalatiecorticosteroïd.

Een andere mogelijkheid bij patiënten die een langwerkende β_2 agonist nodig hebben, is de dosering van Airflusal® Forspiro® te verlagen tot eenmaal per dag als dat volgens de arts toereikend is om de ziekte onder controle te houden. In geval van toediening eenmaal per dag moet de dosis bij het slapengaan worden gegeven als de patiënt een geschiedenis van nachtelijke symptomen heeft, en 's morgens als de patiënt hoofdzakelijk symptomen overdag heeft.

Patiënten moeten de sterkte van Airflusal® Forspiro® krijgen die de geschikte hoeveelheid fluticasonpropionaat bevat volgens de ernst van hun ziekte. De voorschrijvende arts moet weten dat fluticasonpropionaat bij patiënten met astma even goed werkt als andere inhalatiecorticosteroïden bij ongeveer de helft van de dosering in microgram per dag. Bijvoorbeeld, 100 microgram fluticasonpropionaat is ongeveer gelijk aan 200 microgram beclometasondipropionaat (bevat cfk) of budesonide. Als een patiënt een dosering nodig heeft die buiten het aanbevolen schema valt, moeten geschikte doses van de β_2 agonist en/of het corticosteroïd worden voorgeschreven.

Dosering

Aanbevolen doses:

Astma

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

één inhalatie van 250 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol tweemaal per dag of

één inhalatie van 500 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol tweemaal per dag.

Een korte proefbehandeling met Airflusal® Forspiro® kan worden overwogen als initiële onderhoudstherapie bij volwassenen en adolescenten met een matig persisterend astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse symptomen, dagelijks gebruik van noodmedicatie en een matige tot ernstige beperking van de luchtstroom) bij wie een snelle controle van het astma essentieel is. In die gevallen bedraagt de aanbevolen startdosering een inhalatie van 100 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol (apart toegediend of als vaste combinatie) tweemaal per dag.

Zodra het astma onder controle is, moet de behandeling worden herzien en moet worden nagegaan of de behandeling kan worden verminderd tot inhalatiecorticosteroïden alleen. Een regelmatige controle van de patiënten bij het afbouwen van de behandeling is belangrijk.

Er werden geen duidelijke voordelen gezien bij vergelijking met inhalatie van fluticasonpropionaat alleen als initiële onderhoudstherapie als één of twee van de criteria van ernst ontbreken. Over het algemeen blijven inhalatiecorticosteroïden de eerstelijns therapie bij de meeste patiënten. Airflusal®

Samenvatting van de productkenmerken

Forspiro® is niet bedoeld voor de initiële behandeling van licht astma.

Salmeterol/fluticasonpropionaat in een sterkte van 50 microgram/100 microgram is niet geschikt voor volwassenen met een ernstig astma; het wordt aanbevolen de geschikte dosering van het inhalatiecorticosteroïd te bepalen voor een vaste combinatie kan worden gebruikt bij patiënten met een ernstig astma.

Voor doseringen die niet kunnen worden verkregen met Airflusal® Forspiro®, bestaan er geneesmiddelen met andere sterktes van salmeterol/fluticason.

COPD

Volwassenen:

Eén inhalatie van 500 microgram fluticasonpropionaat en 50 microgram salmeterol tweemaal per dag.

Speciale patiëntengroepen:

Het is niet nodig de dosering aan te passen bij oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Airflusal® Forspiro® bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Astma:

Airflusal® Forspiro® mag niet worden gebruikt bij kinderen.

COPD:

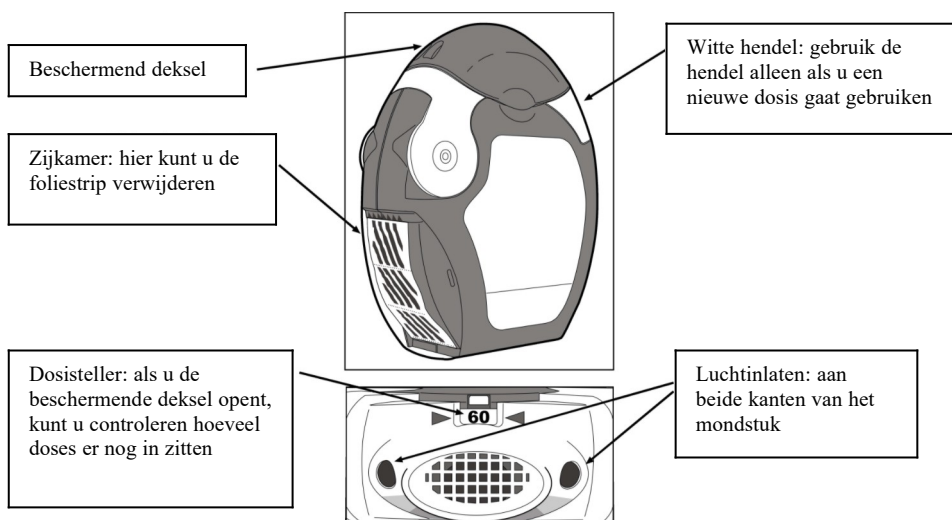
Airflusal® Forspiro® mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Gebruiksaanwijzing:

De patiënten moet worden getoond hoe ze de Forspiro®-inhalator moeten gebruiken en er moet regelmatig worden gecontroleerd of ze de inhalator goed gebruiken.

De inhalator bevat 60 doses van poedermedicatie in een opgerolde foliestrip. Hij heeft een dosisteller die aangeeft hoeveel doses er nog in zitten, af te tellen van 60 tot 0. Als de laatste 10 doses zijn bereikt, verschijnen de cijfers op een rode achtergrond.

De inhalator kan niet opnieuw worden gevuld - Als hij leeg is, moet hij worden weggegooid en vervangen door een nieuwe.

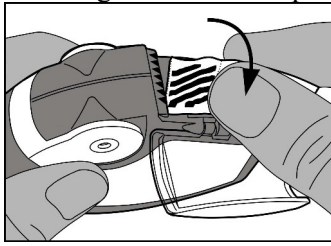


Voor gebruik van de inhalator

- Het deurtje van de transparante zijkamer moet worden geopend.
- De foliestrip moet uit de zijkamer worden gehaald door de volledige lengte van de strip

Samenvatting van de productkenmerken

voorzichtig af te scheuren over de “tandjes” van de zijkamer zoals hieronder wordt getoond. Er mag niet aan de strip worden **getrokken of gerukt**.



- Het deurtje van de zijkamer moet worden gesloten en de gebruikte strip moet worden weggegooid.

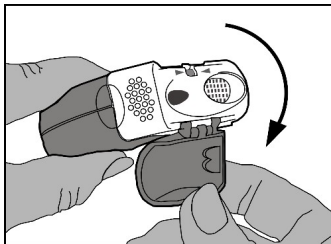
Nota: Naarmate de inhalator wordt gebruikt, zal de zijkamer zich geleidelijk vullen met gebruikte strip. De foliestrips met **zwarte strepen bevatten geen medicatie**. Uiteindelijk zullen de genummerde stukken van de strip aan de zijkamer verschijnen.

Er mogen nooit meer dan 2 stukken foliestrip in de zijkamer zitten omdat de inhalator dan zou kunnen blokkeren. De strip moet voorzichtig worden afgescheurd zoals hierboven getoond en moet dan veilig worden weggegooid.

Gebruik van de inhalator

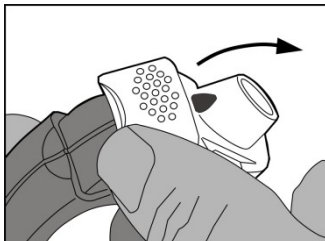
De inhalator moet in de handen worden gehouden zoals te zien is op de afbeeldingen.

1. Openen



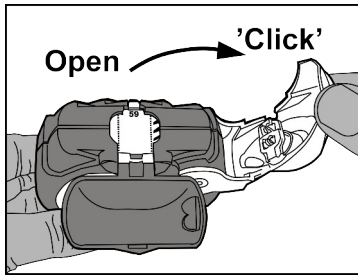
- Het beschermende **deksel moet naar beneden toe worden geopend** om het mondstuk bloot te leggen.
- De dosisteller moet worden gecontroleerd om te zien hoeveel doses er nog in zitten.

2. Klaarmaken van de dosis

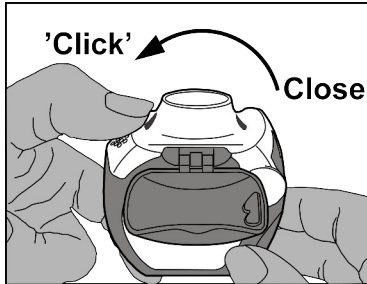


- De rand van de **witte hendel moet worden opgetild**. De zijkamer moet gesloten zijn.

Opmerking: de witte hendel mag alleen worden bediend als de patiënt klaar is om een dosis van de medicatie in te ademen. Als de patiënt met de witte hendel speelt, verspilt hij/zij doses.



- **Openen:** de witte hendel moet helemaal worden overgehaald zover het gaat tot hij vastklikt. Die beweging brengt een nieuwe dosis in positie met het cijfer bovenaan.



- **Sluiten:** daarna moet de witte hendel volledig worden gesloten zodat hij weer vastklikt in zijn oorspronkelijke positie. De inhalator is nu klaar voor onmiddellijk gebruik.

3. Inhalatie van de dosis

- De patiënt moet zo goed mogelijk uitademen, weg van het mondstuk van de inhalator. **Hij/zij mag nooit direct in de inhalator ademen** omdat dat invloed zou kunnen hebben op de dosis.
- De inhalator moet in een vlakke positie worden gehouden met het **beschermende deksel naar beneden gericht**.
- De lippen moeten stevig rond het mondstuk worden gesloten.
- De patiënt moet gestaag en diep door de inhalator inademen en niet door de neus.



- De inhalator moet uit de mond worden genomen en de **adem moet 5-10 seconden worden ingehouden** of zolang als de patiënt kan zonder er ongemakkelijk van te worden.
- Daarna moet de patiënt traag uitademen, **maar niet in de inhalator**.
- Sluit het beschermende deksel over het mondstuk.
- De mond moet worden gespoeld met water, dat daarna moet worden uitgespuwd. Dat kan helpen om een schimmelinfectie van de mond en heesheid te voorkomen.

Reiniging

- De buitenkant van het mondstuk moet zo nodig met een proper, droog doekje worden afgeveegd.
- De inhalator mag niet uit elkaar worden gehaald om het te reinigen of voor andere doeleinden!
- De delen van de inhalator mogen niet worden gereinigd met water of vochtige doekjes, omdat vochtigheid invloed kan hebben op de dosis!
- Er mogen nooit pinnen of andere scherpe voorwerpen in het mondstuk of een ander deel worden gestoken omdat dat de inhalator zou kunnen beschadigen!

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Airflusal® Forspiro® mag niet worden gebruikt om acute astmasymptomen te behandelen waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator vereist is. Patiënten moeten de raad krijgen om hun inhalator die ze gebruiken om een acute astma-aanval te verlichten, altijd bij zich te hebben.

De patiënten mogen niet worden gestart op Airflusal® Forspiro® tijdens een exacerbatie of als ze een significante of acute verslechtering van het astma vertonen.

Ernstige aan astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens behandeling met Airflusal® Forspiro®. Aan de patiënten moet worden gevraagd om de behandeling voort te zetten en medisch advies te vragen als de astmasymptomen niet onder controle geraken of verergeren na het starten van Airflusal® Forspiro®.

Een toenemend gebruik van verlichtende medicatie (kortwerkende bronchodilatoren) of afgenomen respons op verlichtende medicatie wijzen op een verslechtering van de controle en de patiënten moeten dan door een arts worden gezien.

Een plotselinge en progressieve verslechtering van de controle van het astma kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet dringend medisch worden onderzocht. Er moet worden overwogen om de behandeling met corticosteroïden te verhogen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosering van Airflusal® Forspiro® geleidelijk te verlagen. Een regelmatige controle van de patiënten terwijl de behandeling stapsgewijze wordt afgebouwd, is belangrijk. De laagste efficiënte dosis van salmeterol/fluticason moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met COPD die exacerbaties ervaren, wordt gewoonlijk een behandeling met systemische corticosteroïden aangewezen. Patiënten moeten derhalve geïnstrueerd worden om medisch advies in te winnen als hun symptomen met Airflusal® Forspiro® verslechteren.

De behandeling met Airflusal® Forspiro® mag niet ineens worden stopgezet bij patiënten met astma gezien het risico op exacerbatie. De behandeling moet onder toezicht van een arts worden verminderd. Bij patiënten met COPD kan een stopzetting van de behandeling ook gepaard gaan met een symptomatische decompensatie en die patiënten moeten door een arts worden gevolgd.

Zoals met alle inhalatiemiddelen die corticosteroïden bevatten, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Airflusal® Forspiro® bij patiënten met actieve of inactieve longtuberculose en schimmel-, virale of andere infecties van de luchtwegen. Indien dit is aangewezen, dient er onmiddellijk een passende

Samenvatting van de productkenmerken

behandeling te worden ingesteld.

In zeldzame gevallen veroorzaakt Airflusal® Forspiro® hartritmestoornissen, bijv. supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriumfibrillatie en een lichte, voorbijgaande daling van het serumkalium in hoge therapeutische doseringen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Airflusal® Forspiro® bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of hartritmestoornissen en bij patiënten met diabetes mellitus, thyreotoxicose, ongecorrigeerde hypokaliëmie of patiënten met een aanleg tot een laag serumkaliumgehalte.

Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van stijging van de glykemie (zie rubriek 4.8) en daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven aan patiënten met een geschiedenis van diabetes mellitus.

Zoals met andere inhalatietherapieën kan een paradoxaal bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van wheezing en kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk behandeld worden. Airflusal® Forspiro® moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig moet een andere behandeling worden gestart.

Er zijn farmacologische bijwerkingen van behandeling met een β_2 agonist, zoals tremor, palpitations en hoofdpijn gemeld, maar ze zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en nemen af met gewone behandeling.

Voor Airflusal® Forspiro® 50 microgram/250 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld: Airflusal® Forspiro® bevat 12,2 mg lactose/dosis. Die hoeveelheid veroorzaakt normaal geen problemen bij mensen met lactose-intolerantie.

Voor Airflusal® Forspiro® 50 microgram/500 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld: Airflusal® Forspiro® bevat 11,95 mg lactose/dosis. Die hoeveelheid veroorzaakt normaal geen problemen bij mensen met lactose-intolerantie.

Systemische effecten kunnen optreden met elk inhalatiecorticosteroïd, vooral met hoge doses die gedurende lange perioden worden voorgeschreven. Die effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn een Cushingsyndroom, Cushingoïde trekken, onderdrukking van de bijnieren, daling van de botdichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak allerhande psychologische of gedragseffecten zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie de onderstaande subtitel *Pediatrische patiënten* voor informatie over de systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen en adolescenten). **Het is dan ook belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt gecontroleerd en dat de dosering van het inhalatiecorticosteroïd wordt verlaagd tot de laagste dosis waarmee het astma goed onder controle blijft.**

Een langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroïden kan de bijnieren onderdrukken en een acute Addisoncrisis veroorzaken. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen van bijniersuppressie en een acute Addisoncrisis beschreven met doses fluticasonpropionaat tussen 500 en minder dan 1.000 microgram. Situaties die een acute Addisoncrisis zouden kunnen uitlokken, zijn trauma, chirurgie, infectie of een snelle verlaging van de dosering. De symptomen zijn typisch vaag en kunnen omvatten: anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, nausea, braken, hypotensie, verminderd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en epilepsieaanvallen. Een extra dekking met systemische corticosteroïden moet worden overwogen tijdens perioden van stress of electieve chirurgie.

De gunstige effecten van een inhalatietherapie met fluticasonpropionaat zouden de behoefte aan orale steroïden moeten verminderen, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen nog

Samenvatting van de productkenmerken

gedurende een aanzienlijke tijd risico lopen op een verminderde bijnierreserve. Deze patiënten moeten derhalve met speciale zorg worden behandeld en de functie van de bijnierschors moet regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten die in het verleden een spoedbehandeling met corticosteroïden in hoge dosering nodig gehad hebben, zouden ook een risico kunnen lopen. Die mogelijkheid van residuele stoornissen moet altijd voor ogen worden gehouden in een urgentiesituatie en in electieve situaties die waarschijnlijk stress zullen veroorzaken, en dan moet een geschikte behandeling met corticosteroïden worden overwogen. Afhankelijk van de mate van bijnierinsufficiëntie kan het advies van een specialist vereist zijn voor electieve procedures.

Ritonavir kan de concentratie van fluticasonpropionaat in het plasma sterk verhogen. Daarom moet concomiterend gebruik worden vermeden tenzij de mogelijke voordelen voor de patiënt opwegen tegen het risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroïden. Er is ook een hoger risico op systemische bijwerkingen bij combinatie van fluticasonpropionaat met andere, krachtige CYP3A-remmers, waaronder producten met cobicistat (zie rubriek 4.5).

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig is, werd waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico van pneumonie met toegenomen steroïdendoses, maar dit werd niet afdoende aangetoond doorheen alle studies.

Er is geen afdoend klinisch bewijs voor verschillen binnen de klassen in de omvang van het risico van pneumonie bij producten met inhalatiecorticosteroïden.

Artsen moeten letten op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD aangezien de klinische kenmerken van dergelijke infecties en exacerbatie vaak overlappen.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD omvatten actief roken, oudere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstige COPD.

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.

Gegevens van een grote klinische studie (de SMART-studie, Salmeterol Multi-Center Astma Research Trial) wezen erop dat Afro-Amerikaanse patiënten een hoger risico op ernstige respiratoire accidenten of overlijden liepen bij gebruik van salmeterol dan met de placebo (zie rubriek 5.1). Het is niet bekend of dat te wijten was aan farmacogenetische of andere factoren. Patiënten van zwarte Afrikaanse of Afro-Caribische herkomst moet dan ook worden gevraagd om de behandeling voort te zetten én medisch advies te vragen als de astmasymptomen niet onder controle geraken of verergeren tijdens gebruik van Airflusal® Forspiro®.

Concomiterend gebruik van ketoconazol via algemene weg verhoogt de systemische blootstelling aan salmeterol significant. Dat kan leiden tot een stijging van de incidentie van systemische effecten (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen). Concomiterende behandeling met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers moet dan ook worden vermeden tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen bij behandeling met salmeterol (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten < 16 jaar die hoge doses fluticasonpropionaat innemen (typisch ≥ 1.000 microgram/dag) kunnen een bijzonder risico lopen. Er kunnen systemische effecten optreden, vooral bij toediening van hoge doses gedurende lange tijd. Mogelijke systemische effecten zijn

cushingsyndroom, cushingoïde trekken, onderdrukking van de bijnieren, acute addisoncrisis en groeiachterstand bij kinderen en adolescenten en minder vaak allerlei psychologische en gedragseffecten zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie. Een doorverwijzing van het kind of de adolescent naar een pediatrische ademhalingsspecialist moet in overweging worden genomen.

Het wordt aanbevolen de lichaamslengte van kinderen die een langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroïden krijgen, regelmatig te volgen. **De dosis van het inhalatiecorticosteroïd moet worden verlaagd tot de laagste dosis waarmee het astma goed onder controle kan worden gehouden.**

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

β -adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol afzwakken of neutraliseren. Zowel aselectieve als selectieve β -blokkers moeten worden gemeden tenzij er dwingende redenen zijn voor hun gebruik. Behandeling met β_2 agonisten kan resulteren in mogelijk ernstige hypokaliëmie. Specifieke voorzichtigheid is geboden bij acute ernstige astma, omdat dit effect kan worden versterkt door concomitante behandeling met xanthinederivaten, steroïden en diuretica. Concomiterend gebruik van andere β -adrenerge middelen kan een potentieel additief effect hebben.

Fluticasonpropionaat

In normale omstandigheden worden na inhalatie lage plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat verkregen wegens een sterk eerstestapagemetabolisme en de hoge systemische klaring, die wordt gemedieerd door cytochroom P450 3A4 in de darmen en de lever. Daarom zijn klinisch significante medicamenteuze interacties met fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk.

In een interactiestudie bij gezonde proefpersonen met fluticasonpropionaat intranasaal verhoogde ritonavir (een zeer krachtige cytochroom P450 3A4-remmer) 100 mg 2x/d de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat meerdere honderden malen, wat resulteerde in sterk gedaalde serumcortisolconcentraties. Er is geen informatie over die interactie met fluticasonpropionaat via inhalatie, maar een sterke stijging van de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat is te verwachten. Er zijn gevallen van cushingsyndroom en bijniersuppressie gerapporteerd. De combinatie moet worden vermeden tenzij de gunstige effecten opwegen tegen het hogere risico op systemische bijwerkingen van glucocorticoïden.

In een kleine studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde de iets minder krachtige CYP3A-remmer ketoconazol de blootstelling aan fluticasonpropionaat na één enkele inhalatie met 150%. Dat resulteerde in een sterkere daling van de plasmacortisolspiegel dan fluticasonpropionaat alleen. Een gelijktijdige behandeling met andere krachtige CYP3A-remmers zoals itraconazol en producten met cobicistat, en matige CYP3A-remmers zoals erythromycine, zal allicht ook de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat en het risico op systemische bijwerkingen verhogen. De combinatie moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van bijwerkingen van systemische corticosteroïden, in dat geval moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

Salmeterol

Krachtige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg per os eenmaal per dag) en salmeterol (inhalatie van 50 μ g tweemaal per dag) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante stijging van de plasmablootstelling aan salmeterol ($C_{\max}$ x 1,4 en AUC x 15). Dat zou kunnen leiden tot een hogere incidentie van andere systemische effecten van salmeterol (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen) dan bij behandeling met salmeterol of ketoconazol alleen (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de productkenmerken

Er werden geen klinisch significante effecten gezien op de bloeddruk, de hartfrequentie, de glykemie en het serumkaliumgehalte. Gelijktijdige toediening met ketoconazol verhoogde de eliminatiehalfwaardetijd of de accumulatie van salmeterol niet bij herhaalde toediening.

Concomiterende toediening van ketoconazol moet worden vermeden tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van de behandeling met salmeterol. Waarschijnlijk zal er een soortgelijk risico op interactie met andere krachtige CYP3A4-remmers zijn (bijv. itraconazol, telitromycine, ritonavir).

Matige CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg per os driemaal per dag) en salmeterol (inhalatie van 50 µg tweemaal per dag) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 6 dagen resulteerde in een kleine, maar niet-statistisch significante stijging van de blootstelling aan salmeterol ($C_{\max}$ x 1,4 en AUC x 1,2). Gelijktijdige toediening met erytromycine ging niet gepaard met ernstige bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1.000 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 Airflusal® Forspiro® aan zwangere vrouwen mag alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen een mogelijk risico voor de foetus.

Bij de behandeling van zwangere vrouwen moet de laagste efficiënte dosis van fluticasonpropionaat worden gebruikt die nodig is om het astma goed onder controle te houden.

Borstvoeding

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

Studies hebben aangetoond dat salmeterol, fluticasonpropionaat en hun metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Een risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Airflusal® Forspiro® 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 bij de mens. In dierstudies had salmeterol of fluticasonpropionaat echter geen effect op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Airflusal® Forspiro® salmeterol en fluticasonpropionaat bevat, zijn de aard en de ernst

Samenvatting van de productkenmerken

van bijwerkingen van elke van beide verbindingen te verwachten. Er zijn geen aanwijzingen van andere bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee verbindingen.

Bijwerkingen van salmeterol/fluticasonpropionaat worden hieronder samengevat en opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequenties zijn afgeleid van gegevens van klinische studies. Er werd geen rekening gehouden met de incidentie in de placebogroep.

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiase van de mond en de keel	Vaak
	Pneumonie	Vaak ^{1,3,5}
	Bronchitis	Vaak ^{1,3}
	Oesofagale candidiasis	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties met de volgende verschijnselen:	
	Cutane overgevoeligheidsreacties	Soms
	Angio-oedeem (hoofdzakelijk oedeem van het gezicht en de orofarynx)	Zelden
	Respiratoire symptomen (dyspneu)	Soms
	Respiratoire symptomen (bronchospasme)	Zelden
	Anafylactische reacties zoals anafylactische shock	Zelden
Endocriene aandoeningen	Cushingsyndroom, cushingoïde trekken, onderdrukking van de bijnieren, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, verminderde botdichtheid	Zelden ⁴
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak ³
	Hyperglykemie	Soms ⁴
Psychische stoornissen	Angst	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Gedragsveranderingen waaronder psychomotorische hyperactiviteit en prikkelbaarheid (overwegend bij kinderen)	Zelden
	Depressie, agressie (overwegend bij kinderen)	Niet bekend
Zenuwstelselaandoening	Hoofdpijn	Zeer vaak ¹

Samenvatting van de productkenmerken

en	Tremor	Soms
Oogaandoeningen	Cataract Glaucoom Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Soms Zelden ⁴ Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen Tachycardie Hartritmestoornissen (zoals supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) Atriumfibrillatie Angina pectoris	Soms Soms Zelden Soms Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en	Nasofaryngitis Keelirritatie Heesheid/dysfonie Sinusitis Paradoxaal bronchospasme	Zeer vaak ^{2,3} Vaak Vaak Vaak ^{1,3} Zelden ⁴
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzingen	Vaak ^{1,3}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeninge n	Spierkrampen Traumatische fracturen Gewrichtspijn Spierpijn	Vaak Vaak ^{1,3} Vaak Vaak

1 Vaak gerapporteerd in de placebogroep

2 Zeer vaak gerapporteerd in de placebogroep

3 Gerapporteerd over 3 jaar in een studie bij COPD

4 Zie rubriek 4.4

5 Zie rubriek 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De farmacologische bijwerkingen van een behandeling met β_2 agonisten zoals tremor, hartkloppingen en hoofdpijn zijn gerapporteerd, maar zijn van voorbijgaande aard en verminderen bij voortzetting van de behandeling.

Zoals met andere inhalatietherapieën kan een paradoxaal bronchospasme optreden met een onmiddellijke toename van wheezing en kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende bronchodilatator en moet onmiddellijk behandeld worden. Airflusal® Forspiro® moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden geëvalueerd en zo nodig

Samenvatting van de productkenmerken

moet een andere behandeling worden gestart.

Gezien de fluticasonpropionaatcomponent kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiase (spruw) van de mond en de keel, en in zeldzame gevallen, van de slokdarm optreden. De heesheid en de incidentie van candidiase kunnen worden verlicht door de mond te spoelen met water en/of de tanden te poetsen na gebruik van het product.

Symptomatische candidiase van de mond en de keel kan worden behandeld met topische antimycotica, terwijl Salmeterol/Fluticason wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische bijwerkingen zijn cushingsyndroom, cushingoïde trekken, onderdrukking van de bijniere en groeiachterstand bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen vertonen zoals hyperactiviteit en prikkelbaarheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Direction de la Santé http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/ pharmacie-medicaments-vaccins/index.html Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F) http://crpv.chu-nancy.fr

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens van klinische studies over overdosering van Airflusal® Forspiro®; gegevens over overdosering met beide geneesmiddelen worden hieronder gegeven:

De tekenen en symptomen van een overdosering van salmeterol zijn duizeligheid, verhoogde systolische bloeddruk, tremor, hoofdpijn en tachycardie. Als een behandeling met Airflusal® Forspiro® moet worden stopgezet wegens een overdosering van de bèta-agonistcomponent van het geneesmiddel, moet een geschikte substitutietherapie met steroïden worden overwogen. Ook kan hypokaliëmie optreden en daarom moet de kaliumspiegel in serum worden gecontroleerd. Kaliumvervanging moet worden overwogen.

Acuut: Acute inhalatie van fluticasonpropionaat in hogere doses dan de doses die worden aanbevolen, kan leiden tot een tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie. Dat vergt geen dringende maatregelen aangezien de functie van de bijniere in enkele dagen herstelt, zoals blijkt uit metingen van de plasmacortisolspiegel.

Chronische overdosering van fluticasonpropionaat via inhalatie: de bijnierreserve moet worden gemonitord en behandeling met systemische corticosteroïden kan noodzakelijk zijn. Wanneer de reserve stabiel is, moet de behandeling met een inhalatiecorticosteroïd worden voortgezet bij de aanbevolen dosis. Raadpleeg rubriek 4.4: risico op onderdrukking van de bijniere.

In gevallen van zowel acute als chronische overdosering van fluticasonpropionaat moet de behandeling met Airflusal® Forspiro® worden voortgezet bij een geschikte dosis om de symptomen te controleren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen; adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, behalve anticholinergica. ATC-code: R03AK06

Werkingsmechanisme

Airflusal® Forspiro® bevat salmeterol en fluticasonpropionaat, die niet hetzelfde werkingsmechanisme hebben. De respectievelijke werkingsmechanismen van beide geneesmiddelen worden hieronder besproken.

Salmeterol:

Salmeterol is een selectieve langwerkende (12 uur) β_2 adrenoceptoragonist met een lange zijketen die zich bindt aan de exosite van de receptor.

Salmeterol geeft een langere bronchodilatatie, die minstens 12 uur aanhoudt, dan de aanbevolen doseringen van conventionele, kortwerkende β_2 agonisten.

Fluticasonpropionaat:

Fluticasonpropionaat via inhalatie in de aanbevolen doses is een glucocorticoïd met een ontstekingsremmende werking in de longen en vermindert de symptomen en exacerbaties van astma met minder bijwerkingen dan wanneer corticosteroïden systemisch worden toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Klinische studies bij astma

Een studie van twaalf maanden (Gaining Optimal Astma Control, GOAL) bij 3.416 volwassen en adolescente patiënten met een persisterend astma heeft de veiligheid en de werkzaamheid van salmeterol/fluticasonpropionaat (FP) versus het inhalatiecorticosteroïd (ICS) alleen vergeleken om na te gaan of de doelstellingen bij de behandeling van astma konden worden gehaald. De behandeling werd om de 12 weken verhoogd tot ****Volledige controle** werd verkregen of tot de hoogste dosering van de studiemedicatie werd bereikt. Het percentage patiënten waarbij het astma onder controle kwam, was hoger bij de patiënten die werden behandeld met salmeterol/FP, dan bij de patiënten die werden behandeld met een ICS alleen en de controle werd verkregen met een lagere dosering van het corticosteroïd.

Het astma werd sneller goed onder controle gebracht met salmeterol/FP dan met ICS alleen. De tijd die 50% van de patiënten nodig had om een eerste, individuele, ***Goed Gecontroleerde** week te bereiken, was 16 dagen met salmeterol/FP en 37 dagen met FP alleen. In de subgroep van astmalijders die nog nooit steroïden hadden gekregen, was dat 16 dagen met salmeterol/FP en 23 dagen met een ICS alleen.

De resultaten van de studie waren:

Percentage patiënten dat een *goed gecontroleerd (GC) en een **volledig gecontroleerd (VC) astma bereikte over 12 maanden

Behandeling voor de studie	Salmeterol/FP		FP	
	GC	VC	GC	VC
Geen ICS (alleen SABA)	78%	50%	70%	40%
Lage dosis ICS ($\leq$ 500 μ g BDP of equivalent/dag)	75%	44%	60%	28%

Samenvatting van de productkenmerken

Medium dosis ICS (>500 – 1.000 µg BDP of equivalent/dag)	62%	29%	47%	16%
Samengevoegde resultaten met de 3 behandelingsnivea us	71%	41%	59%	28%

*Goed gecontroleerd astma: minder dan of gelijk aan 2 dagen met een symptoomscore van meer dan 1 (symptoomscore 1 wordt gedefinieerd als ‘symptomen voor één korte periode tijdens de dag’), het gebruik van SABA op minder dan of gelijk aan 2 dagen en minder dan of gelijk aan 4 gelegenheden/week, meer dan of gelijk aan 80% van het voorspelde maximale expiratie-debiet ‘s ochtends, niet wakker worden ‘s nachts, geen exacerbaties en geen bijwerkingen waarvoor de behandeling moet worden veranderd.

**Volledige controle van het astma: geen symptomen, geen gebruik van SABA, meer dan of gelijk aan 80% van het voorspelde maximale expiratie-debiet ‘s ochtends, niet wakker worden ‘s nachts, geen exacerbaties en geen bijwerkingen waarvoor de behandeling moet worden veranderd.

De resultaten van deze studie wijzen erop dat salmeterol/fluticasone 50/100 microgram 2x/d kan worden overwogen als initiële onderhoudstherapie bij patiënten met een matig persisterend astma bij wie een snelle controle van het astma essentieel wordt geacht (zie rubriek 4.2).

Een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen bij 318 patiënten ≥ 18 jaar met een persisterend astma heeft de veiligheid en de tolerantie van toediening van twee inhalaties tweemaal per dag (dubbele dosis) van salmeterol/FP gedurende twee weken onderzocht. De studie toonde aan dat een verdubbeling van de inhalaties van elke sterkte van salmeterol/FP gedurende tot 14 dagen resulteerde in een lichte toename van de bijwerkingen van de β agonist (tremor; 1 patiënt [1%] vs. 0, hartkloppingen; 6 [3%] vs. 1 [< 1%], spierkrampen; 6 [3%] vs. 1 [< 1%]) en een soortgelijke incidentie van bijwerkingen van de inhalatiecorticosteroïden (bijv. orale candidiase; 6 [6%] vs. 16 [8%], heesheid; 2 [2%] vs. 4 [2%]) vergeleken met één inhalatie tweemaal per dag. Als de arts een verdubbeling van de dosering van Airflusal® Forspiro® overweegt bij volwassen patiënten die gedurende korte tijd (tot 14 dagen) een extra behandeling met inhalatiecorticosteroïden nodig hebben, moet rekening worden gehouden met een lichte toename van de bijwerkingen van de β agonist.

In de SAM101667-studie, bij 158 kinderen van 6-16 jaar met symptomatische astma, was de combinatie salmeterol/fluticasonpropionaat even effectief in symptoomcontrole en longfunctie als verdubbeling van de dosis fluticasonpropionaat. Deze studie was niet opgezet om het effect op exacerbaties te onderzoeken.

Klinische studies bij COPD

TORCH was een studie van 3 jaar waarin het effect van een behandeling met salmeterol/FP 50/500 µg 2x/d, salmeterol 50 µg 2x/d, FP 500 µg 2x/d of een placebo op de totale mortaliteit werd onderzocht bij COPD-patiënten. COPD-patiënten met een initiële (pre-bronchodilatator) ESW < 60% van de voorspelde normale waarde werden gerandomiseerd naar dubbelblinde toediening van medicatie. Tijdens de studie mochten de patiënten de gebruikelijke behandeling voor COPD krijgen met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroïden, langwerkende bronchodilatoren en een langetermijnbehandeling met systemische corticosteroïden. Bij alle patiënten werd de overlevingstoestand na 3 jaar geëvalueerd ongeacht de stopzetting van de studiemedicatie. Het primaire eindpunt was een daling van de totale sterfte na 3 jaar met salmeterol/FP vs. de placebo.

Samenvatting van de productkenmerken

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterol/FP 50/500 N = 1.533
Totale sterfte na 3 jaar				
Aantal sterfgevallen (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard ratio vs. placebo (BI) p-waarde	N/A	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
Hazard ratio salmeterol/FP 50/500 vs. componenten (BI) p-waarde	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A
¹ Niet-significante p-waarde na correctie voor 2 tussentijdse analyses van het primaire eindpunt van werkzaamheid bij een log-rankanalyse gestratificeerd volgens rookgedrag				

Er was een tendens tot een betere overleving na 3 jaar bij de patiënten die werden behandeld met salmeterol/FP dan bij de patiënten die werden behandeld met de placebo, maar het verschil bereikte niet het niveau van statistische significantie van $p \leq 0,05$.

Het percentage patiënten dat binnen 3 jaar was gestorven aan oorzaken die gerelateerd waren aan COPD, was 6,0% met de placebo, 6,1% met salmeterol, 6,9% met FP en 4,7% met salmeterol/FP.

Het gemiddelde aantal matig ernstige tot ernstige exacerbaties per jaar was significant lager met salmeterol/FP dan met salmeterol, FP of de placebo (gemiddelde frequentie 0,85 in de salmeterol/FP-groep tegen 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep). Dat stemde overeen met een daling van de frequentie van matige tot ernstige exacerbaties met 25% (95% BI: 19% tot 31%; $p < 0,001$) in vergelijking met de placebo, met 12% in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% tot 19%, $p = 0,002$) en met 9% in vergelijking met FP (95% BI: 1% tot 16%, $p = 0,024$). Salmeterol en FP verlaagden de frequentie van exacerbaties significant in vergelijking met de placebo met respectievelijk 15% (95% BI: 7% tot 22%; $p < 0,001$) en 18% (95% BI: 11% tot 24%; $p < 0,001$).

De aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit gemeten met de St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) verbeterde met alle actieve behandelingen in vergelijking met de placebo. De gemiddelde verbetering over drie jaar met salmeterol/fluticason in vergelijking met de placebo was -3,1 eenheden (95% BI: -4,1 tot -2,1; $p < 0,001$), in vergelijking met salmeterol -2,2 eenheden ($p < 0,001$) en in vergelijking met FP -1,2 eenheden ($p = 0,017$). Een daling met 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

De waarschijnlijkheid van ontwikkeling van een pneumonie gerapporteerd als bijwerking over een periode van 3 jaar was 12,3% met de placebo, 13,3% met salmeterol, 18,3% met FP en 19,6% met salmeterol/FP (hazard ratio voor salmeterol/FP vs. placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 tot 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename van de sterfte aan pneumonie. Het aantal sterfgevallen tijdens behandeling die hoofdzakelijk werden toegeschreven aan pneumonie, waren 7 met de placebo, 9 met salmeterol, 13 met FP en 8 met salmeterol/FP. Er was geen significant verschil in waarschijnlijkheid van botfractuur (5,1% placebo, 5,1% salmeterol, 5,4% FP en 6,3% salmeterol/FP; hazard ratio voor salmeterol/FP vs. placebo: 1,22, 95% BI: 0,87 tot 1,72, $p = 0,248$).

Placebogecontroleerde klinische studies van 6 en 12 maanden hebben aangetoond dat regelmatig gebruik van salmeterol/FP 50/500 microgram de longfunctie verbetert en de kortademigheid en het

gebruik van symptomatische medicatie vermindert.

De studies SCO40043 en SCO100250 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkbare studies met parallelle groepen die het effect van salmeterol/FP 50/250 microgram 2x/d (een dosering die niet is goedgekeurd voor de behandeling van COPD in de Europese Unie) op de jaarlijkse frequentie van matige/ernstige exacerbaties hebben vergeleken met dat van salmeterol 50 microgram 2x/d bij COPD-patiënten met een ESW lager dan 50% van de voorspelde waarde en een voorgeschiedenis van exacerbatie. Matige/ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als een verergering van symptomen waarvoor een behandeling met orale corticosteroïden en/of antibiotica of een ziekenhuisopname vereist was.

De studies begonnen met een inlooperperiode van 4 weken waarin alle proefpersonen een open behandeling met salmeterol/FP 50/250 kregen om de medicamenteuze behandeling van COPD te standaardiseren en de ziekte te stabiliseren voor randomisatie naar een blinde studiemedicatie gedurende 52 weken. De proefpersonen werden in een 1-1-verhouding gerandomiseerd naar salmeterol/FP 50/250 (totaal ITT n = 776) of salmeterol (totaal ITT n = 778). Voor de inlooperperiode werd het gebruik van vroegere geneesmiddelen voor COPD stopgezet behalve kortwerkende bronchodilatoren. Concomiterend gebruik van inhalatiepreparaten met langwerkende bronchodilatoren (β_2 agonisten of anticholinergica), combinatiepreparaten van ipratropium/salbutamol, orale β_2 agonisten en theofyllinepreparaten was niet toegestaan tijdens de behandelingsperiode. Orale corticosteroïden en antibiotica mochten worden ingenomen voor de acute behandeling van COPD-exacerbaties met specifieke richtlijnen voor het gebruik. In beide studies gebruikten de proefpersonen salbutamol volgens noodzaak.

De resultaten van beide studies waren dat een behandeling met salmeterol/FP 50/250 resulteerde in een significant lagere jaarlijkse frequentie van matige/ernstige COPD-exacerbaties in vergelijking met salmeterol (SCO40043: respectievelijk 1,06 en 1,53 per patiënt per jaar, frequentieverhouding 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: respectievelijk 1,10 en 1,59 per patiënt per jaar, frequentieverhouding 0,70, 95% BI: 0,58 tot 0,83, $p < 0,001$). Ook de bevindingen betreffende de secundaire eindpunten van werkzaamheid (tijd tot optreden van eerste matige/ernstige exacerbatie, jaarlijkse frequentie van exacerbaties waarvoor orale corticosteroïden vereist waren, en ESW voor inhalatie 's morgens) waren significant beter met salmeterol/FP 50/250 microgram 2x/d dan met salmeterol. Het profiel van bijwerkingen was vergelijkbaar met uitzondering van een hogere incidentie van pneumonie en bekende lokale bijwerkingen (candidiase en dysfonie) in de groep die werd behandeld met salmeterol/FP 50/250 microgram 2x/d, dan in de salmeterolgroep. Aan pneumonie gerelateerde evenementen werden gerapporteerd bij 55 (7%) proefpersonen in de groep die werd behandeld met salmeterol/FP 50/250 microgram 2x/d, en 25 (3%) in de salmeterolgroep. De hogere incidentie van pneumonie die werd gerapporteerd met salmeterol/FP 50/250 microgram 2x/d, blijkt van dezelfde grootteorde te zijn als de incidentie die in de TORCH-studie werd gerapporteerd met salmeterol/FP 50/500 microgram 2x/d.

De Salmeterol Multi-center Astma Research Trial (SMART)

SMART was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 28 weken met parallelle groepen die werd uitgevoerd in de VS en waarin 13.176 patiënten werden gerandomiseerd naar salmeterol (50 μ g tweemaal per dag) en 13.179 naar een placebo bovenop de gebruikelijke behandeling voor hun astma. De studie werd uitgevoerd bij patiënten ≥ 12 jaar met astma die bij inclusie medicatie tegen astma kregen, (maar geen LABA). Het gebruik van ICS bij inclusie in de studie werd geregistreerd, maar was geen vereiste voor deelname aan de studie. Het primaire eindpunt in de SMART-studie was het gecombineerde aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsproblemen en levensbedreigende respiratoire complicaties.

Belangrijkste bevindingen van SMART: primair eindpunt

Patiëntengroep	Aantal	evenementen	Relatief risico
----------------	--------	-------------	-----------------

Samenvatting van de productkenmerken

	van het primaire eindpunt/aantal patiënten		(95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Alle patiënten	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91 – 2,14)
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruikten	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66 - 2,23)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruikten	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87 - 2,93)
Afro-Amerikaanse patiënten	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54 - 10,90)

(Risico in vet gedrukt is statistisch significant bij een niveau van 95%).

Belangrijkste bevindingen van SMART volgens het gebruik van inhalatiecorticosteroïden bij de start van de studie: secundaire eindpunten

	Aantal evenementen van het secundaire eindpunt/aantal patiënten		Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
	salmeterol	placebo	
Respiratoire sterfte			
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruikten	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruikten	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)
Combinatie van sterfte of levensbedreigende complicaties als gevolg van astma			
Patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruikten	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroïden gebruikten	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Sterfte aan astma			

Samenvatting van de productkenmerken

Patiënten die inhalatiecorticosteroiden gebruikten	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten	9/7.049	0/7.041	*

(* = kon niet worden berekend wegens geen evenementen in placebogroep. De in vet gedrukte cijfers zijn statistisch significant bij een niveau van 95%. De secundaire eindpunten in de bovenstaande tabel bereikten statistische significantie in de totale populatie.) De andere secundaire eindpunten (een samengesteld eindpunt van totale sterfte en levensbedreigende complicaties, de totale sterfte en de frequentie van ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak) bereikten geen statistische significantie in de totale populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor farmacokinetische doeleinden kan elke component apart worden beschouwd.

Salmeterol:

Salmeterol werkt plaatselijk in de longen. De plasmaconcentraties geven dan ook niet de therapeutische effecten weer. Bovendien zijn er maar beperkte gegevens over de farmacokinetiek van salmeterol. Het is immers technisch moeilijk om het geneesmiddel in het plasma te meten gezien de lage plasmaconcentraties die worden bereikt via inhalatie bij therapeutische dosering (ongeveer 200 picogram/ml of minder).

Fluticasonpropionaat:

Absorptie:

De absolute biologische beschikbaarheid na inhalatie van één enkele dosis fluticasonpropionaat bij gezonde proefpersonen ligt tussen ongeveer 5-11% van de nominale dosis afhankelijk van de gebruikte inhalator. Bij patiënten met astma of COPD is een lagere mate van systemische blootstelling na inhalatie van fluticasonpropionaat waargenomen.

Systemische absorptie gebeurt hoofdzakelijk via de longen en verloopt eerst snel en dan trager. De rest van de ingeademde dosis kan worden ingeslikt, maar draagt minimaal bij tot de systemische blootstelling gezien de lage oplosbaarheid in water en het presystemische metabolisme, wat resulteert in een orale beschikbaarheid van minder dan 1%. De systemische blootstelling stijgt lineair met de ingeademde dosis.

Distributie:

De dispositie van fluticasonpropionaat wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (1.150 ml/min.), een hoog distributievolume in evenwichtstoestand (ongeveer 300 l) en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 8 uur.

De plasma-eiwitbinding is 91%.

Biotransformatie:

Fluticasonpropionaat wordt zeer snel uit de systemische circulatie geklaard. De belangrijkste weg is metabolisme tot een inactieve carboxylzuurmetabooliet door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. In de feces worden nog andere, niet-geïdentificeerde metaboliëten gevonden.

Eliminatie:

De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar. Minder dan 5% van de dosis wordt in de urine geëxcreteerd, hoofdzakelijk als metaboliëten. Het grootste gedeelte van de dosis wordt als metaboliëten en onveranderd geneesmiddel in de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Samenvatting van de productkenmerken

De enige mogelijke gevaren voor de mens zoals afgeleid uit dierstudies met salmeterolxinafoaat en fluticasonpropionaat apart toegediend waren effecten van een overdreven farmacologische werking. In reproductiestudies bij dieren veroorzaakten glucocorticosteroïden misvormingen (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen). De resultaten van die dierproeven lijken echter niet relevant te zijn voor de mens gezien de aanbevolen doseringen. Dierstudies met salmeterolxinafoaat wijzen op embryofoetale toxiciteit, maar alleen bij hoge blootstellingsniveaus. Na gelijktijdige toediening werden een hogere incidentie van getransponeerde arteria umbilicalis en een onvolledige verbening van het achterhoofdsbeen waargenomen bij ratten met doseringen die gepaard gaan met bekende, door glucocorticoiden veroorzaakte afwijkingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De kunststof materialen van de inhalator zijn: acrylonitril-butadien-styreen, methyl methacrylaat acrylonitril-butadien-styreen, polyoxymethyleen en polybutyleenteraftalaat.

Plastic inhalator met een OPA/Al/PVC-Al-blisterverpakking met 60 vooraf gemeten doses van een poedermengsel.

Verpakkingsgrootten:

1, 2, 3, 4, 5, 6 of 10 toestelletjes met 60 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens

Samenvatting van de productkenmerken

Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE464800
BE464817

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/10/2014
Datum van laatste verlenging: 17/07/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 06/2020