

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flixotide 50 en 250 microgram/dosis - Aërosol, suspensie
Flixotide Diskus 100, 250 en 500 microgram/dosis - Inhalatiepoeder, voorverdeeld
Flixotide Nebules 0,5 mg/2 ml en 2 mg/2 ml - Vernevelsuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aërosol, suspensie

Elke dosis Flixotide 50 microgram levert 50 microgram fluticasonpropionaat per verstuiving.

Elke dosis Flixotide 250 microgram levert 250 microgram fluticasonpropionaat per verstuiving.

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Elke dosis Flixotide Diskus 100 microgram levert 100 microgram fluticasonpropionaat.

Elke dosis Flixotide Diskus 250 microgram levert 250 microgram fluticasonpropionaat.

Elke dosis Flixotide Diskus 500 microgram levert 500 microgram fluticasonpropionaat.

Vernevelsuspensie

Elke ampul Flixotide Nebules 0,5 mg/2 ml bevat 0,5 mg fluticasonpropionaat in 2 ml isotone zoutoplossing.

Elke ampul Flixotide Nebules 2 mg/2 ml bevat fluticasonpropionaat in 2 ml isotone zoutoplossing.

Hulpstof met bekend effect:

Iedere afgegeven dosis van Flixotide Diskus bevat ongeveer 12,5 mg lactosemonohydraat (dat melkeiwitten kan bevatten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie: Flixotide bevat fluticasonpropionaat onder vorm van zeer fijne partikels voor inhalatie via de mond.

Inhalatiepoeder, voorverdeeld:

Flixotide Diskus is een alternatieve inhalatievorm via de mond, die bijzonder aanbevolen is bij patiënten die moeilijkheden ondervinden om de aërosol correct te gebruiken.

Vernevelsuspensie (Flixotide Nebules)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Basisbehandeling van astma bij patiënten met minstens één van de volgende opstartcriteria:

- exacerbaties > 1 - 2 keer per week;
- exacerbaties met weerslag op de activiteit en slaap;
- nachtelijke astmasymptomen > 2 keer per maand;
- chronische symptomen die bijna dagelijks een kortwerkende bèta-2-agonist vereisen;
- expiratoire piekstroomwaarde: 60 - 80%;
- 20 - 30% piekstroomvariabiliteit.

Bij astmapatiënten met onstabiel astma, ondanks een profylactische behandeling, vermijdt Flixotide dat orale corticoïden moeten genomen worden.

Bij corticoïd-afhankelijk astma maakt Flixotide het mogelijk de orale corticoïden te verminderen of zelfs af te schaffen.

Flixotide Nebules is geïndiceerd als het gebruik van een dosisaerosol of droogpoederinhalator onbevredigend of ontoereikend blijkt te zijn.

Chronisch Obstructieve Longziekten (COPD)

Flixotide en Flixotide Diskus

Fluticasonpropionaat wordt in combinatie met een behandeling met langwerkende bronchodilatoren (bijvoorbeeld langwerkende bèta-agonisten (LABA)) aanbevolen voor de behandeling van patiënten met ernstige ($FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde) en zeer ernstige COPD ($FEV_1 < 30\%$ van de voorspelde waarde) met frequente exacerbaties als de COPD onvoldoende onder controle komt met langwerkende bronchodilatoren alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering is individueel en wordt door de arts bepaald volgens de ernst van de ziekte.

De patiënt moet gewaarschuwd worden dat Flixotide geen symptomatische behandeling is van een astma-aanval en dat de effecten zich slechts na enkele dagen laten voelen. De behandeling moet regelmatig en aan de aanbevolen dosissen gevolgd worden, ook als de patiënt asymptomatisch is.

Indien patiënten vinden dat de kortwerkende bronchodilatator minder doeltreffend wordt of dat ze meer inhalaties nodig hebben dan gewoonlijk, dan moeten ze een arts raadplegen.

Het kan nuttig zijn de mond met water te spoelen na elk gebruik omdat dit de incidentie van mondcandidiasis en heesheid blijkt te kunnen verminderen.

Het is niet nodig de dosis aan te passen bij bejaarden of patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

De patiënt bij wie de gebruikelijke dosis kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica niet meer de verhoopte verlichting brengt, moet medisch gerevalueerd worden.

4.2.1 FLIXOTIDE EN FLIXOTIDE DISKUS

Flixotide en Flixotide Diskus mogen uitsluitend worden toegediend via inhalatie door de mond.

De dosis mag worden aangepast tot controle werd bereikt of mag worden verminderd tot de minimale werkzame dosis, afhankelijk van de individuele respons.

Bij patiënten die de inhalator gebruiken en bij wie de druk-inhalatie-coördinatie niet goed is, is het gebruik van een inhalatiekamer aanbevolen.

Astma

Volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar

De onderhoudsdosis is de minimale dosis om het astma onder controle te brengen en mag niet lager zijn dan 100 microgram 2 maal per dag.

Voor de behandeling van een onstabiele patiënt situeert de aanvalsdosis zich doorgaans tussen 100 en 1000 microgram 2 maal per dag afhankelijk van de symptomatologie en van de longfunctie van de patiënt.

Vervolgens wordt de minimale doeltreffende dosering bepaald.

Een plotse verergering van de symptomen vereist een hogere dosering van corticoïden. Deze worden dringend toegediend onder medisch toezicht.

Maximale dagdosis: 2000 microgram/24 uur

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 4 jaar

50 tot 200 microgram, 2 maal per dag afhankelijk van de ernst van het astma.

Vervolgens wordt de minimale doeltreffende dosis bepaald.

Bij de meeste kinderen wordt het astma goed onder controle gehouden met een dosering van 50 tot 100 microgram, 2 maal per dag. Bij kinderen bij wie het astma onvoldoende onder controle blijkt, kan een extra voordeel verkregen worden door het verhogen van de dosering tot 200 microgram 2 maal per dag.

Maximale dagdosis: 400 microgram/24 uur.

Kinderen van 1 tot 4 jaar

Fluticasonpropionaat via inhalatie biedt een voordeel aan het jongere kind door het beheersen van herhaalde en aanhoudende astmasymptomen.

Klinische studies bij kinderen van 1 tot 4 jaar toonden aan dat de astmasymptomen optimaal onder controle gebracht worden met een dosis van 100 microgram tweemaal per dag, toegediend met behulp van een expansiekamer met gezichtsmasker, ontworpen voor de toediening van aërosols aan jonge kinderen (zoals de Babyhaler[®]).

Het gebruik van de Diskus vorm is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 4 jaar.

Chronische obstructieve longziekten

Volwassenen

500 microgram tweemaal per dag als aanvullende behandeling bij langwerkende bronchodilatoren (bijvoorbeeld LABA).

De behandeling moet dagelijks worden toegepast om een optimaal effect te bereiken. Dat kan 3 tot 6 maanden duren. Als echter geen enkele verbetering optreedt na 3 tot 6 maanden, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden.

Flixotide: alleen de verpakking van 250 microgram is geschikt om deze dosis toe te dienen.

Flixotide Diskus: alleen de verpakkingen van 250 en 500 microgram zijn geschikt om deze dosis toe te dienen.

4.2.2 FLIXOTIDE NEBULES

Flixotide Nebules, Vernevelsuspensie mag uitsluitend toegediend worden via inhalatie door de mond, met behulp van een vernevelaar, volgens de aanwijzingen van de arts. Het gebruik van een mondstuk wordt aanbevolen. Bij gebruik van een gezichtsmasker is een inhalatie via de neus echter ook mogelijk.

De suspensie mag niet worden ingespoten.

Om de toediening van een klein volume te vergemakkelijken of als een verlengde toediening vereist is, mag de suspensie onmiddellijk voor het gebruik verdund worden met een zoutoplossing voor injectie.

Patiënten moeten een toereikende initiële dosis vernevelde fluticasonpropionaat krijgen volgens de ernst van hun ziekte. Vervolgens moet de dosering worden aangepast tot controle wordt bereikt of moet de dosis worden verminderd tot de minimale werkzame dosis, afhankelijk van de individuele respons.

Volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar

Zowel bij het starten van een behandeling als tijdens exacerbaties of bij het overschakelen van een orale corticotherapie op een inhalatiecorticotherapie, ligt de dosering tussen 500 en 2000 microgram 2 maal per dag, afhankelijk van de symptomatologie en van de longfunctie van de patiënt.

Vervolgens wordt de minimale doeltreffende dosering bepaald.

De onderhoudsdosis is de laagste dosis waarbij het astma onder controle kan worden gehouden; deze dosis mag niet lager zijn dan 500 microgram 2 maal per dag.

Maximale dagdosis: 4000 microgram/24 uur.

Kinderen vanaf 4 jaar

De aanbevolen dosis bedraagt 250 tot 500 microgram tweemaal per dag.

4.2.3 OVERSCHAKELING VAN PATIËNTEN DIE BEHANDELD WORDEN MET ORALE GLUCOCORTICOÏDEN

Bij patiënten die gedurende langere perioden met systemische corticosteroiden of met hoge doses behandeld werden, zal de behandeling geleidelijk afgebouwd worden, onder medisch toezicht, met aandacht voor het optreden van tekenen van bijnierinsufficiëntie, aangezien de onderdrukte bijnierschorsfunctie gewoonlijk traag weer op gang komt.

Tijdens de eerste week moet Flixotide toegediend worden in combinatie met de gebruikelijke dosis systemische glucocorticoïden.

Na één week wordt de systemische toediening van glucocorticoïden geleidelijk verminderd. De verminderingen worden elke week doorgevoerd. Voor een onderhoudsdosis van 10mg prednisolon per dag of het equivalent van een ander glucocorticoïde, mag de dosisvermindering niet hoger zijn dan 1 mg per dag.

Voor een onderhoudsdosis van meer dan 10 mg prednisolon per dag kan men elke week grotere dosisverminderingen doorvoeren.

Een zeker aantal patiënten kan een malaise gewaarworden tijdens deze ontwenningperiode (hoofdpijn, nausea, gewrichts- of spierpijn gedurende een volle week of zelfs langer) ondanks het behoud of zelfs een verbetering van de ademhalingsfunctie. Aan deze patiënten zal men aanbevelen door te gaan met het gebruik van Flixotide en met het progressief stoppen van de glucocorticoïden per os, tenzij objectieve tekenen van bijnierinsufficiëntie optreden.

Het is sterk aanbevolen dat patiënten die overgeschakeld werden van een behandeling met glucocorticoïden per os op Flixotide, een voldoende voorraad orale glucocorticoïden ter beschikking hebben en in het bezit zijn van een kaart waarop vermeld staat dat ze tijdens een periode van ernstige stress extra behoefte kunnen hebben aan glucocorticoïden via algemene weg.

4.3 Contra-indicaties

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

Flixotide is niet geschikt voor de behandeling van een status asthmaticus.

Voor het verlichten van de symptomen van een acute aanval moeten de patiënten een kortwerkende en snelwerkende bronchodilatator gebruiken.

Hoewel er geen verhoogd risico van infectie is tijdens de behandeling, is Flixotide gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of latente longtuberculose of neurotrope virusinfecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoging van de geïnhaleerde doses kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica wijst er op dat het astma minder goed gecontroleerd is, zodat dan de behandeling van de patiënt herbekeken moet worden.

Een plotse en geleidelijke achteruitgang van de controle van het astma dient beschouwd te worden als een alarmsignaal, daar dit levensbedreigend kan zijn.

De dosering van corticoïden moet opgedreven worden. Bij risicopatiënten wordt een dagelijkse controle van de piekstroom (peak flow meter) aanbevolen.

Fluticasonpropionaat dient niet voor gebruik bij acute astma-aanvallen, maar wel voor een langdurige onderhoudsbehandeling.

De bijnierschorsfunctie en de bijnierreserve blijven doorgaans binnen de normale grenzen tijdens een behandeling met Flixotide. Toch kunnen zich bij een klein aantal volwassenen enkele systemische effecten voordoen na een langdurige behandeling aan de maximale aanbevolen dagdosissen. Bij overschakeling van een behandeling met orale corticosteroïden of met andere inhalatiecorticosteroïden op een behandeling met Flixotide, kan het risico van bijnierinsufficiëntie tot lang na de overschakeling bestaan. Er moet rekening gehouden worden met dit risico in geval van een medische of heelkundige ingreep die stress kan meebrengen, omdat een aangepaste corticotherapie dan noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 4.9).

Een verminderde reactie op de behandeling of een verergering van de toestand van de patiënt moet leiden tot een medische herevaluatie.

Er kunnen systemische effecten optreden bij een behandeling met inhalatiecorticosteroiden, in het bijzonder bij toediening van hoge dosissen gedurende lange perioden. Het risico op deze effecten is lager dan met orale corticosteroiden (zie rubriek 4.9). De mogelijke systemische effecten zijn: Cushing-syndroom, Cushingachtige kenmerken, bijnierinsufficiëntie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verminderde botdensiteit en, in meer zeldzame gevallen, een aantal psychologische of gedragsstoornissen zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk de minimale doeltreffende dosis te bepalen waarmee het astma optimaal onder controle blijft.

Het is aanbevolen regelmatig de lengte te controleren van kinderen die gedurende langere perioden een behandeling met inhalatiecorticosteroiden gebruiken.

Na het opstarten van inhalatiebehandeling met fluticasonpropionaat moet de systemische behandeling geleidelijk afgebouwd worden en moeten patiënten aangemoedigd worden een kaartje bij zich te hebben dat waarschuwt dat ze extra steroïden kunnen nodig hebben in geval van stress.

Vervanging van een behandeling met systemische glucocorticoiden door inhalatie van Flixotide kan soms een allergische diathese, zoals rinitis of eczeem, verergeren die verbeterd was onder behandeling met corticosteroiden via systemische weg.

Voorzichtigheid is geboden bij vervanging van een lopende behandeling door Flixotide, in het bijzonder als men een bijnierinsufficiëntie door een eerdere behandeling met systemische corticosteroiden vermoedt. In zeldzame gevallen kan eosinofilie voorkomen (met name het syndroom van Churg-Strauss) bij patiënten onder inhalatiebehandeling. Deze gevallen gaan doorgaans samen met een vermindering of het stoppen van een corticotherapie.

Tijdens gebruik na het in de handel brengen, werden klinisch significante gevallen van geneesmiddeleninteractie gemeld bij patiënten die fluticasonpropionaat en ritonavir kregen. Deze interactie leidde tot systemische effecten van de corticosteroiden, waaronder Cushing-syndroom en bijnieronderdrukking. Daarom moet gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en ritonavir vermeden worden, behalve indien de mogelijke voordelen voor de patiënt belangrijker zijn dan de risico's van systemische bijwerkingen van de corticosteroiden. (Zie rubriek 4.5).

Het is aanbevolen de behandeling niet plots af te breken.

Er werden zeer zeldzame gevallen van gestegen glykemie gemeld (zie rubriek 4.8). Het is beter hiermee rekening te houden als Flixotide wordt voorgeschreven aan een patiënt met een voorgeschiedenis van diabetes.

Net als bij andere behandelingen met inhalatiesteroïden is uiterste voorzichtigheid geboden bij behandeling met Flixotide van patiënten met longtuberculose.

Er moet altijd rekening worden gehouden met het risico op bijnierinsufficiëntie in spoedsituaties (zoals ook tijdens een heelkundige ingreep) en bij geplande ingrepen die stress kunnen veroorzaken, vooral bij patiënten die gedurende lange tijd hoge dosissen gebruiken. Er moet een behandeling met corticoiden worden ingesteld die aangepast is aan de klinische situatie (zie rubriek 4.9).

Ernstig astma vereist regelmatige medische controles omdat het levensbedreigend kan zijn.

Zoals bij andere inhalatiebehandelingen kunnen na de toediening paradoxale bronchospasmen voorkomen, wat zich uit door een onmiddellijke toename van wheezing. In dat geval moeten de paradoxale bronchospasmen onmiddellijk behandeld worden met behulp van een snelwerkende inhalatiebronchodilatator. Het gebruik van Flixotide wordt onmiddellijk gestaakt, de patiënt wordt onderzocht en indien nodig wordt een andere behandeling ingesteld (zie rubriek 4.8).

Visusstoornis

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

- **Flixotide**

Het is wenselijk dat de arts nagaat of de patiënt de doseeraërosol correct gebruikt zodat Flixotide op een optimale manier in de longen terechtkomt.

- **Flixotide Diskus**

Flixotide Diskus bevat lactose die gemaakt is op basis van koemelk. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende of vermoede overgevoeligheid voor koemelk of de bestanddelen daarvan of voor andere zuivelproducten, omdat het sporen van zuivelbestanddelen kan bevatten. Patiënten met een aangeboren lactasedeficiëntie, galactosemie of intolerantie voor glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet krijgen, tenzij strikt noodzakelijk.

- **Flixotide en Flixotide Diskus**

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhalerde corticosteroiden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend bewijs dat het risico op pneumonie verschilt volgens het soort inhalatiecorticosteroid dat wordt gebruikt.

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

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

- **Flixotide Nebules**

Flixotide Nebules, Vernevelsuspensie mag niet als enige medicatie worden toegediend voor het verlichten van symptomen te wijten aan acute bronchospasmen indien een kortwerkende bronchodilatator (bijvoorbeeld salbutamol) eveneens vereist is. Flixotide Nebules is bestemd voor een dagelijks en regelmatig gebruik en als anti-inflammatoire behandeling bij acute exacerbatie.

Vernevelsuspensie vormt, wanneer een dringende toediening vereist is, geen substitutiebehandeling voor injecteerbare of orale corticosteroïden.

Het is aanbevolen om de Flixotide Nebules met behulp van een mondstuk toe te dienen om mogelijk atrofische huidveranderingen ter hoogte van het gezicht te vermijden. Deze kunnen namelijk optreden bij langdurig gebruik van Flixotide Nebules met behulp van een gezichtsmasker. Indien een gezichtsmasker gebruikt wordt, moet de blootgestelde huid beschermd worden door middel van een beschermende crème of door het gezicht na inhalatie te wassen.

Patiënten op inhalatiebehandeling met fluticasonpropionaat moeten worden ingelicht dat zij bij verergering van hun klinische toestand niet de dosis of toedieningsfrequentie mogen opdrijven maar een arts moeten raadplegen.

Langdurige inhalatiebehandeling met fluticasonpropionaat Nebules moet geleidelijk worden opgebouwd en mag niet plots worden gestopt, behalve onder medisch toezicht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In normale omstandigheden worden, na toediening via inhalatie, lage plasmaspiegels fluticasonpropionaat verkregen als gevolg van het belangrijke *first pass* effect en de aanzienlijke systemische klaring via CYP 3A4 in de darm en lever. Klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties ten gevolge van fluticasonpropionaat zijn dus weinig waarschijnlijk.

Een geneesmiddeleninteractiestudie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat ritonavir (een krachtige remmer van CYP 3A4) in staat is om de plasmaspiegels van fluticasonpropionaat aanzienlijk te verhogen en zo aanleiding te geven tot een sterke daling van de serumcortisolspiegels. Tijdens gebruik na het in de handel brengen, werden gevallen van klinisch belangrijke geneesmiddeleninteractie gemeld bij patiënten die de nasale of inhalatievorm van fluticasonpropionaat samen met ritonavir kregen. Dit leidde tot systemische effecten van de corticosteroïden, waaronder Cushing-syndroom en bijnieronderdrukking. Daarom moet gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en ritonavir vermeden worden, behalve indien de mogelijk voordelen voor de patiënt belangrijker zijn dan de risico's op systemische bijwerkingen van de corticosteroïden.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. Sommige remmers van cytochroom CYP 3A4 brengen verwaarloosbare (erythromycine) of lichte stijgingen (ketoconazol) teweeg van de systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat zonder merkbare daling van de serumconcentraties van cortisol. Daarom moet de combinatie worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er bestaan geen gegevens over de effecten van fluticasonpropionaat op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierexperimenteel onderzoek zijn geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen. Toediening van fluticasonpropionaat tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Resultaten van een retrospectieve epidemiologische studie duiden niet op een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen (MCM's) na blootstelling aan fluticasonpropionaat, in vergelijking met andere inhalatiecorticosteroiden, gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 5.1)

Reproductiestudies bij dieren hebben alleen effecten aangetoond die kenmerkend zijn voor glucocorticosteroiden bij hogere systemische blootstellingen dan degenen die gezien worden bij de aanbevolen therapeutische dosering voor inhalatie.

Borstvoeding

Er werd geen onderzoek verricht naar de overgang van fluticasonpropionaat in de moedermelk bij de mens.

Wanneer een meetbare plasmaspiegel van fluticasonpropionaat verkregen werd na subcutane toediening aan zogende ratten, is de aanwezigheid van fluticasonpropionaat in de melk vastgesteld.

Na inhalatie van fluticasonpropionaat in de aanbevolen dosissen, is de bereikte plasmaspiegel bij de patiënten echter vermoedelijk laag.

Toediening tijdens de periode van borstvoeding mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor het kind.

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

Het is weinig waarschijnlijk dat fluticasonpropionaat een invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst worden gemeld tijdens de behandeling zijn candidiase van de mond en de keel, pneumonie (bij COPD-patiënten die al pneumonie hebben gehad), hese stem en contusie. Zeer zeldzame ($< 1/10.000$), maar mogelijk ernstige systemische effecten zijn remming van de bijnierfunctie, paradoxaal bronchospasme, hyperglykemie en anafylactische reacties. Als dit product wordt voorgeschreven aan patiënten met antecedenten van diabetes mellitus, dan moet rekening worden gehouden met zeldzame gevallen van hyperglykemie. Al de gemelde bijwerkingen zijn reversibel bij stopzetting van fluticasonpropionaat.

De bijwerkingen worden hieronder ingedeeld per systeem/orgaanklassen en per frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet

bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Sommige van de bijwerkingen zijn in de klinische studies waargenomen met de hieronder vermelde frequenties. Andere zijn spontaan gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie kan dan niet worden bepaald op grond van de beschikbare gegevens en wordt dan geclassificeerd als “niet bekend”.

Orgaanklasse	Bijwerking(en)	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis van de mond en de keel ¹	Zeer vaak
	Candidiasis van de slokdarm	Zelden
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	Vaak
Immuunsysteem aandoeningen	Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld die gepaard gingen met de volgende symptomen:	Soms Zeer zelden
	Overgevoeligheidsreacties van de huid	
	Angio-oedeem (vooral van het gezicht, de mond en de keel), respiratoire symptomen (dyspneu en/of bronchospasme) en anafylactische reacties.	
Endocriene aandoeningen	Mogelijke systemische effecten omvatten (zie rubriek 4.4):	Zeer zelden
	Cushing-syndroom, Cushingachtige kenmerken, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeiachterstand (zie rubriek 4.4), afname van de botdichtheid, cataract, glaucoom.	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Angst, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid (vooral bij kinderen)	Zeer zelden
	Depressie of agressiviteit (vooral bij kinderen)	Frequentie niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Frequentie niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Heesheid ²	Vaak
	Paradoxaal bronchospasme (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Epistaxis	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuid aandoeningen	Contusies	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Candidiasis van de mond en van de keel (spruw) komt bij bepaalde patiënten voor. De mond met water spoelen na gebruik van Flixotide kan deze patiënten helpen. Een symptomatische candidiasis kan behandeld worden met een topische fungicide behandeling terwijl de behandeling met Flixotide wordt voortgezet.

² Bij sommige patiënten kan inhalatie van fluticasonpropionaat heesheid veroorzaken. Die patiënten kunnen er baat bij hebben om onmiddellijk na de inhalatie de mond te spoelen met water.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.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

Inhalatie van hogere dan de goedgekeurde dosissen fluticasonpropionaat gedurende een korte periode kan leiden tot een tijdelijke onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. Gewoonlijk dient geen enkele dringende maatregel genomen te worden omdat de normale bijnierfunctie binnen enkele dagen hersteld wordt. Als hogere dan de goedgekeurde dosissen gedurende langere perioden toegediend worden, is een significante bijnierschorsonderdrukking mogelijk.

Er werden zeer zeldzame gevallen van acute bijniercrisis gemeld bij kinderen die gedurende langere perioden (meerdere maanden of jaren) werden blootgesteld aan hogere dan de goedgekeurde dosissen (gewoonlijk tot 1000 microgram per dag of meer). Deze werden gekenmerkt door episoden van hypoglykemie en kunnen aanleiding geven tot een verminderde bewustzijnstoestand en/of convulsies.

Toestanden die mogelijk een acute bijniercrisis kunnen uitlokken, omvatten blootstelling aan trauma, heelkundige stress, infectie of een plotse dosisvermindering.

Patiënten die hogere dan de goedgekeurde dosissen krijgen, moeten van nabij gecontroleerd worden en de dosis moet geleidelijk afgebouwd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: inhalatiecorticosteroiden, ATC-code: R03BA05

Fluticasonpropionaat is een synthetisch glucocorticoïde dat bij toediening via inhalatie, een krachtige ontstekingswerende werking uitoefent ter hoogte van de longen.

Het voorkomt de symptomen en de exacerbaties van astma.

Klinische studies toonden aan dat het regelmatig gebruik van fluticasonpropionaat via inhalatie significant de symptomen van obstructief longlijden, de frequentie en ernst van exacerbaties en de behoefte aan een aanvullende behandeling met orale corticosteroïden vermindert. Het verbetert de longfunctie, ongeacht de leeftijd of het geslacht van de patiënt, de longfunctie bij aanvang, het rookgedrag of atopie. Daardoor vermindert de achteruitgang van de gezondheidstoestand van de patiënt en verbetert de levenskwaliteit aanzienlijk.

Zoals met andere corticoïden werd waargenomen, treedt het ontstekingswerend effect geleidelijk op. Een periode van 4 tot 7 dagen is noodzakelijk om de effecten te kunnen beoordelen. Bij patiënten die nooit met inhalatiecorticosteroïden behandeld werden, kan een therapeutisch effect echter na 24 uur vastgesteld worden.

Fluticasonpropionaat is geen symptomatische behandeling voor een astma-aanval.

Het remmend effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as komt slechts voor na toediening van zeer hoge doses. Fluticasonpropionaat via inhalatie evenaart de doeltreffendheid van systemische corticoïden, terwijl het een gebruiksveiligheid biedt die aanzienlijk hoger is dan deze van de orale vormen. Bovendien neemt men bij patiënten die overgeschakeld werden van andere inhalatiecorticoïden op fluticason, een herstel van de bijnierschorsfunctie waar. Bij kinderen die behandeld werden met aanbevolen dosissen werd geen enkele groeivertraging vastgesteld.

Flixotide Diskus bevat geen drijfgassen met fluorkoolwaterstoffen. In deze vorm wordt de vrijstelling van de dosis aangedreven door eenvoudige inademing en zelfs patiënten met een zwak respiratoir debiet kunnen het efficiënt gebruiken. Deze vorm is aanbevolen bij patiënten die moeilijk de vrijgave van de dosis en de inademing kunnen coördineren met een inhalator. In de vorm Diskus zit elke dosis vervaardigd in een individueel blisternapje en wordt vrijgesteld op het ogenblik van de inademing; dit verzekert de toediening van regelmatige dosissen van een stabiele werkzame stof, niet aangetast door vochtigheid.

Klinische studie met Seretide (combinatie van salmeterol en fluticasonpropionaat) voor de behandeling van COPD:

TORCH was een 3 jaar durende studie om bij COPD-patiënten het effect op de totale mortaliteit van een behandeling met tweemaal daags Seretide Diskus 50/500 microgram, tweemaal daags salmeterol Diskus 50 microgram, tweemaal daags 500 microgram fluticasonpropionaat (FP) Diskus of placebo vast te stellen. COPD-patiënten bij wie FEV1 bij aanvang < 60% van de voorspelde normale longfunctie was (vóór gebruik van bronchusverwijders) werden gerandomiseerd voor dubbelblinde behandeling. Tijdens de studie mochten de patiënten hun gebruikelijke COPD-therapie gebruiken, met uitzondering van andere inhalatiecorticosteroïden, langwerkende bronchusverwijders en langdurig systemische corticosteroïden. De overleving na 3 jaar werd bepaald voor alle patiënten, ongeacht of ze al dan niet met de studiemedicatie waren gestopt. Het primaire eindpunt was reductie van de totale mortaliteit na 3 jaar voor Seretide versus placebo.

	Placebo N = 1 524	Salmeterol 50 N = 1 521	FP 500 N = 1 534	Seretide 50/500 N = 1 533
Totale mortaliteit na 3 jaar				
Aantal sterfgevallen (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Relatief risico uitgedrukt in HR vs. placebo (BI) p-waarde	Nvt	0,879 (0,73 ; 1,06) 0,180	1,060 (0,89 ; 1,27) 0,525	0,825 (0,68 ; 1,00) 0,052 ¹

Relatief risico uitgedrukt in HR Seretide 50/500 vs. componenten (BI) p-waarde	Nvt	0,932 (0,77 ; 1,13) 0,481	0,774 (0,64 ; 0,93) 0,007	Nvt
--	-----	---------------------------------	---------------------------------	-----

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

In vergelijking met placebo was er een trend naar verbeterde overleving na 3 jaar bij personen die werden behandeld met Seretide, maar dit bereikte het statistische significantieniveau van $p \leq 0,05$ niet.

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

In vergelijking met behandeling met salmeterol, FP en placebo was het gemiddelde aantal matige tot ernstige exacerbaties per jaar met bij behandeling met Seretide significant gereduceerd (gemiddelde incidentie in de Seretidegroep is 0,85 in vergelijking met 0,97 in de salmeterolgroep, 0,93 in de FP-groep en 1,13 in de placebogroep).

Dit komt overeen met 25% reductie in de incidentie van matige tot ernstige exacerbaties met Seretide (95% BI: 19% - 31%; $p < 0,001$) in vergelijking met placebo, 12% reductie in vergelijking met salmeterol (95% BI: 5% - 19%, $p = 0,002$) en 9% reductie in vergelijking met FP (95% BI: 1% - 16%, $p = 0,024$). Salmeterol en FP reduceerden significant de exacerbatie-incidentie in vergelijking met placebo met respectievelijk 15% (95% BI: 7% - 22%; $p < 0,001$) en 18% (95% BI: 11% - 24%; $p < 0,001$).

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

De geschatte 3-jaars waarschijnlijkheid voor het krijgen van een pneumonie, gemeld als bijwerking, was 12,3% voor placebo, 13,3% voor salmeterol, 18,3% voor FP en 19,6% voor Seretide (relatief risico uitgedrukt in hazard ratio (HR) voor Seretide versus placebo: 1,64, 95% BI: 1,33 – 2,01, $p < 0,001$). Er was geen toename in pneumonie-gerelateerd overlijden. Het aantal doden tijdens behandeling dat primair werd toegewezen aan pneumonie, was 7 voor placebo, 9 voor salmeterol, 13 voor FP en 8 voor Seretide. Er was geen significant verschil in de kans op botbreuken (5,1% voor placebo, 5,1% voor salmeterol, 5,4% voor FP en 6,3% voor Seretide; relatief risico uitgedrukt in hazard ratio (HR) voor Seretide versus placebo: 1,22, 95% BI: 0,87 – 1,72, $p = 0,248$).

Geneesmiddelen die fluticasonpropionaat bevatten bij astma tijdens de zwangerschap

Er werd een observationele, retrospectieve, epidemiologische cohortstudie uitgevoerd met gebruik van elektronische patiëntendossiers van het Verenigd Koninkrijk, om het risico op ernstige congenitale misvormingen (MCM's) na blootstelling in het eerste trimester aan geïnhaleerd fluticasonpropionaat (FP) alleen en aan de combinatie salmeterol-FP te vergelijken met inhalatiecorticosteroiden (ICS) die geen FP bevatten. Deze studie omvatte geen vergelijking met placebo.

In het astmacohort van 5.362 zwangerschappen die in het eerste trimester waren blootgesteld aan ICS werden 131 gediagnosticeerde MCM's geïdentificeerd; bij 1.612 (30%), die waren blootgesteld aan FP of aan salmeterol-FP, werden 42 MCM's gediagnosticeerd. De

aangepaste odds ratio voor de na 1 jaar gediagnosticeerde MCM's was 1,1 (95% BI: 0,5 – 2,3) voor vrouwen met matig ernstig astma die aan FP blootgesteld waren versus vrouwen die aan niet-FP bevattende ICS blootgesteld waren, en 1,2 (95% BI: 0,7 – 2,0) voor vrouwen met vrij ernstig tot ernstig astma. Er werd geen verschil in het risico op MCM's vastgesteld tussen blootstelling aan FP alleen en blootstelling aan de combinatie salmeterol-FP in het eerste trimester. De absolute risico's op MCM bij elke ernst van astma varieerden 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 blootgesteld waren aan astmabehandelingen in de General Practice Research Database (2,8 MCM-voorvallen per 100 zwangerschappen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmaklaring gemeten na IV toediening is hoog (900 ml/min) en de nierklaring is bijna nihil (0,11 ml/min) wat wijst op een belangrijke leverextractie.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Het distributievolume bedraagt \pm 250 liter.

De absolute biologische beschikbaarheid van fluticasonpropionaat bij gezonde vrijwilligers ligt tussen 5 en 11% van de nominale dosis, afhankelijk van het gebruikte type inhalator.

De biologische beschikbaarheid via orale weg is nagenoeg nihil wegens de beperkte absorptie, samen met een snelle en sterke levermetabolisatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van dierproeven zijn typisch voor krachtige corticosteroiden en worden alleen gezien bij dosissen die hoger zijn dan de dosissen die worden aanbevolen voor therapeutisch gebruik.

Fluticasonpropionaat heeft noch in vitro noch in vivo een mutagene werking, zowel in vitro als in vivo, en is niet carcinogeen gebleken bij knaagdieren.

In reproductiestudies bij mannetjes- en wijfjesratten met subcutane doses gaande tot 50 microgram/kg zijn geen afwijkingen van de vruchtbaarheid waargenomen.

Studies naar de embryo-foetale ontwikkeling na subcutane toediening bij dieren toonden resultaten die typisch zijn voor krachtige corticosteroiden, zoals gespleten verhemelte en intra-uteriene groeiachterstand bij systemische blootstellingen die relatief hoog waren ten opzichte van de aanbevolen dosis voor inhalatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Flixotide - Aërosol, suspensie

Norfluraan (HFA-134a)

Flixotide Diskus - Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Lactosemonohydraat (kan melkeiwitten bevatten).

Flixotide Nebules - Vernevelsuspensie

Polysorbaat 20 - sorbitanlauraat - natriumdihydrogenofosfaat dihydraat - watervrij dinatriumfosfaat - natriumchloride - water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bezorgd.

6.3 Houdbaarheid

Flixotide: 2 jaar

Flixotide Diskus 100 microgram/dosis: 24 maanden

Flixotide Diskus 250 en 500 microgram/dosis: 36 maanden

Flixotide Nebules: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flixotide

Het beschermkapje met een flinke druk (klik) terug op het mondstuk plaatsen.

Bewaren beneden 30°C ter bescherming tegen zonnestralen en vorst.

Spuitbus onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C, niet doorboren, stukmaken of verbranden, ook niet als u denkt dat de patroon leeg is.

Flixotide Diskus

Bewaren beneden 30°C.

Flixotide Diskus zit in een zakje van aluminiumlaminaat ter bescherming tegen vocht. Dat zakje moet alleen bij het eerste gebruik van het product worden geopend. Na opening moet het zakje worden weggegooid.

Flixotide Nebules

Bewaren beneden 30°C, verticaal. Ter bescherming tegen licht en vorst. Niet invriezen.

Zodra de nebules uit hun aluminium verpakking werden gehaald, deze beschermen tegen licht en binnen 28 dagen gebruiken. Eenmaal geopend, moeten de nebules onmiddellijk worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flixotide:

De suspensie zit in een aluminium spuitbus, verzegeld met behulp van een doseerventiel. De spuitbus zit in een plastic applicator, voorzien van een mondstuk voor verstuiving, beschermd door een beschermdop.

Flixotide 50 microgram/dosis: een spuitbus levert 120 inhalaties via de mond.

Flixotide 250 microgram/dosis: een spuitbus levert 60 of 120 inhalaties via de mond.

Flixotide Diskus:

Het inhalatiepoeder zit verpakt in een blister, gevormd uit een basis in PVC/Alu/polyamide en een gewalst, verwijderbaar blad in alu/PET/papier. De blister zit in een plastic, gegoten toestel (= Diskus).

Elke Diskus bevat 28 of 60 dosissen.

Flixotide Nebules:

De nebules komen voor als kleine ampullen in polyethyleen voor eenmalig gebruik.

De nebules zijn verpakt per 5 in een aluminium zakje.

Elke verpakking bevat 10 ampullen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor het gebruik van de inhalator:

1. Het beschermkapje van het mondstuk verwijderen door te drukken op de zijkant.
2. De binnen- en buitenkant van de inhalator en het mondstuk controleren om zeker te zijn dat er geen onderdelen loszitten en de inhalator verstopten.
3. De inhalator goed schudden om zeker te zijn dat de inhalator niet verstopt is door eventuele belemmerende voorwerpen en om de inhoud goed te mengen.
4. Het beschermkapje na gebruik altijd met een flinke druk (klik) terug op het mondstuk plaatsen.

Voor meer informatie raadpleeg de patiëntenbijsluiter voor de richtlijnen voor het gebruik van Flixotide aerosol suspensie, Nebules en Diskus.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6
B-1300 Wavre

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Flixotide 50 microgram/dosis	BE164446
Flixotide 250 microgram/dosis	BE164464
Flixotide Nebules 0,5 mg/2 ml	BE203551
Flixotide Nebules 2 mg/2 ml	BE203542
Flixotide Diskus 100 microgram/dosis	BE198746
Flixotide Diskus 250 microgram/dosis	BE198755
Flixotide Diskus 500 microgram/dosis	BE198764

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Flixotide 50 en 250 microgram/dosis	2/12/1993
Flixotide Nebules 0,5 mg/2 ml en 2 mg/2 ml	31/05/1999
Flixotide Diskus 100, 250, 500 microgram/dosis	21/12/1998

Datum van laatste verlenging, voor alle farmaceutische vormen van Flixotide: 13/08/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 11/2022