

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram per inhalatie, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis van 10 mg inhalatiepoeder bevat:

100 microgram beclometasondipropionaat anhydraat en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit is equivalent aan een vrijkomende dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 81,9 microgram beclometasondipropionaat anhydraat en 5,0 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke inhalatie bevat 9,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

De multidose inhalator bevat een wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ASTMA

Inuvair Nexthaler is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma bij patiënten die in aanmerking komen voor een combinatieproduct (inhalatiecorticosteroïde en langwerkende bèta-2-agonist):

- patiënten die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en ‘zo nodig’ een kortwerkende inhalatie-bèta-2-agonist,
- of
- patiënten die reeds onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende bèta-2-agonisten.

Inuvair Nexthaler is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

COPD

Symptomatische behandeling van patiënten met ernstig COPD (FEV1 < 50% van de voorspelde normale waarde) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die significante symptomen vertonen ondanks een standaardbehandeling met langwerkende bronchodilatoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Inuvair Nexthaler is bestemd voor inhalatie.

ASTMA

Inuvair Nexthaler is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de werkzame stoffen van Inuvair Nexthaler is individueel en dient op de ernst van de ziekte te worden afgestemd. Hiermee dient niet alleen rekening gehouden te worden bij de start van een behandeling met een combinatieproduct, maar ook wanneer de dosis wordt aangepast. Indien een individuele patiënt een combinatie-dosering nodig heeft die anders is dan deze die via de combinatie-inhalator beschikbaar zijn, dienen adequate doseringen bèta-2-agonisten en/of corticosteroiden via individuele inhalatoren te worden voorgeschreven.

Vanwege de extrafijne deeltjesgrootteverdeling is een aanpassing van de dosering vereist wanneer patiënten van een formulatie zonder extrafijne deeltjesgrootteverdeling worden overgezet op Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder. Wanneer patiënten van voorgaande behandelingen overgeschakeld worden, dient men rekening te houden met het feit dat de aanbevolen dagelijkse dosering van beclometasone dipropionaat voor Inuvair Nexthaler lager is dan deze voor de huidige beclometasondipropionaat-bevattende niet-extrafijne producten en dient aangepast te worden aan de behoeften van de individuele patiënt. Bij patiënten die van de Inuvair dosisaërosol worden overgezet op de Inuvair Nexthaler-inhalator is geen aanpassing van de dosering vereist.

Er zijn twee behandelingsmogelijkheden:

A. Onderhoudsbehandeling: Inuvair Nexthaler wordt gebruikt als standaard onderhoudsbehandeling met een aparte snelwerkende bronchodilator als noodmedicatie.

B. Onderhouds- en symptoombehandeling: Inuvair Nexthaler wordt gebruikt als standaard onderhoudsbehandeling en wanneer nodig in geval van astma symptomen.

A. Onderhoudsbehandeling

Patiënten moeten aangeraden worden om hun aparte snelwerkende bronchodilator steeds als noodmedicatie bij zich te hebben.

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

Tweemaal per dag één of twee inhalaties.

De maximale dagdosis is 4 inhalaties.

B. Onderhouds- en symptoombehandeling

Patiënten nemen hun dagelijkse onderhoudsdosis van Inuvair Nexthaler en nemen daarnaast Inuvair Nexthaler indien nodig in geval van astma symptomen. Patiënten moeten aangeraden worden om Inuvair Nexthaler steeds als noodmedicatie bij zich te hebben.

Inuvair Nexthaler onderhouds- en symptoombehandeling zou in het bijzonder moeten overwogen worden bij patiënten met:

- Onvoldoende astmacontrole en met behoefte aan noodmedicatie
- Astma-exacerbaties in het verleden met nood aan medische interventie

Bij patiënten die regelmatig een hoog aantal bijkomende inhalaties van Inuvair Nexthaler gebruiken wanneer nodig, is een strikte opvolging nodig voor dosis-gerelateerde bijwerkingen.

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt tweemaal daags één inhalatie (één inhalatie 's morgens en één inhalatie 's avonds).

Patiënten moeten één bijkomende inhalatie nemen indien nodig in geval van symptomen. Indien de symptomen aanhouden na enkele minuten, moet een bijkomende inhalatie toegediend worden.

De maximale dagelijkse dosis is 8 inhalaties.

Patiënten die dagelijks regelmatig bijkomende inhalaties dienen te gebruiken, moeten sterk aangeraden worden om medisch advies in te winnen. Hun astma moet opnieuw geëvalueerd worden en hun onderhoudsbehandeling moet herzien worden.

Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:

De veiligheid en werkzaamheid van Inuvair Nexthaler zijn bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Inuvair Nexthaler mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar wegens veiligheidsbezwaren. De beschikbare gegevens in deze leeftijdsgroep worden samengevat in rubrieken 5.1 en 5.2. Beschikbare klinische gegevens bij adolescenten tussen de 12 en 17 jaar worden samengevat in rubrieken 4.8 en 5.1. Op basis van deze gegevens kan er geen dosisaanbeveling gedaan worden.

Patiënten dienen regelmatig op controle te komen bij een arts, zodat de dosering van Inuvair Nexthaler optimaal blijft en enkel op medisch advies aangepast wordt. De dosis dient getitreerd te worden naar de laagste dosis waarbij de symptomen effectief onder controle blijven. Indien de symptomen onder controle blijven met de laagste aanbevolen dosering, zou de volgende stap een behandeling met alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn.

Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Inuvair Nexthaler te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

COPD

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

Tweemaal per dag twee inhalaties.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig om de dosis bij oudere patiënten aan te passen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair Nexthaler bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Nexthaler is een ademgestuurde inhalator. Er is gebleken dat patiënten met een matige of ernstige vorm van astma en COPD in staat zijn om voldoende inspiratoire flow te genereren voor vrijgave van een dosis uit de Nexthaler (zie rubriek 5.1). De afgifte van Inuvair vanuit de Nexthaler is onafhankelijk van de flow die deze patiëntenpopulatie via de inhalator kan bereiken.

Correct gebruik van de Nexthaler inhalator is essentieel voor een succesvolle behandeling. De patiënt dient geadviseerd te worden de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de instructies die daarin worden gegeven op te volgen. Ten behoeve van de voorschrijver zijn deze instructies hieronder weergegeven.

Het aantal doseringen dat in het venster op het poederreservoir te zien is, neemt niet af als het beschermkapje wordt gesloten en de patiënt niet via de inhalator heeft geïnhaleerd.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd het beschermkapje alleen te openen indien nodig. Wanneer de patiënt de inhalator heeft geopend, maar niet geïnhaleerd heeft, en het beschermkapje vervolgens weer sluit, dan wordt de dosering terug in het poederreservoir van de inhalator gebracht; de volgende dosis kan veilig worden geïnhaleerd.

Patiënten moeten na inhalatie hun mond spoelen, met water gorgelen of hun tanden poetsen (zie rubriek 4.4).

INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN DE NEXTHALER-INHALATOR

Inuvair Nexthaler 100/6 is beschikbaar in 2 inhalatoren met verschillende doses

- Een inhalator met 120 inhalaties
- Een inhalator met 180 inhalaties

A. Inhoud van de verpakking

Voor informatie over de inhoud van de verpakking, zie rubriek 6.5.

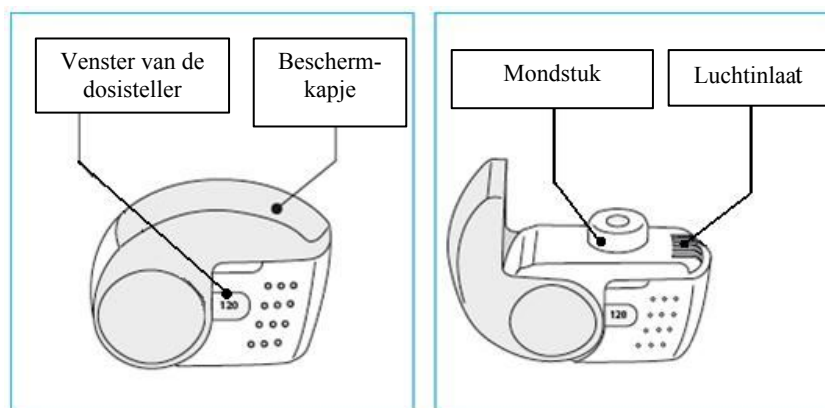
Als de inhoud van de verpakking niet dezelfde is zoals beschreven in rubriek 6.5, breng uw inhalator dan terug naar degene van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.

B. Algemene waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

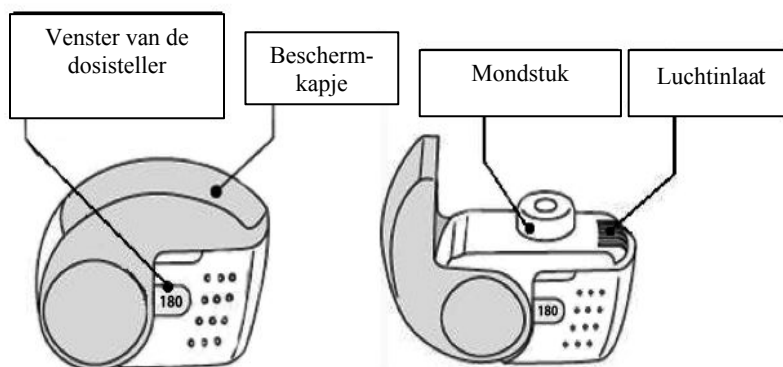
- Haal de inhalator **niet** uit het zakje als u niet van plan bent de inhalator direct te gebruiken.
- Gebruik de inhalator alleen zoals is aangegeven.
- Open het beschermkapje niet totdat u een dosis moet innemen met de inhalator.
- Als u uw inhalator niet gebruikt, bewaar hem dan op een propere en droge plek.
- Probeer uw Nexthaler-inhalator **niet** uit elkaar te halen om wat voor reden dan ook.

C. Belangrijkste onderdelen van uw Nexthaler-inhalator

120: bij gebruik van de inhalator met 120 inhalaties



180: bij gebruik van de inhalator met 180 inhalaties



Om een dosis uit uw Nexthaler-inhalator in te nemen, hoeft u slechts drie eenvoudige stappen te volgen: Openen, Inhaleren, Sluiten.

D. Voordat u een nieuwe Nexthaler-inhalator gebruikt

1. Open het zakje en haal uw inhalator eruit.

- Gebruik uw inhalator **niet** als het zakje niet verzegeld is of beschadigd is - breng hem terug naar de persoon van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.
- Gebruik het etiket op de doos om de datum op te schrijven waarop u het zakje opent.

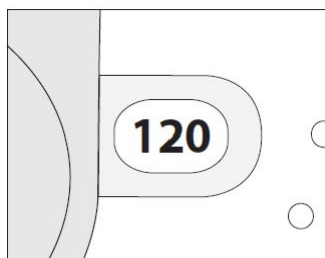
2. Bekijk uw inhalator goed.

- Als uw inhalator zichtbare gebreken of beschadigingen heeft, breng hem dan terug naar de persoon van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.

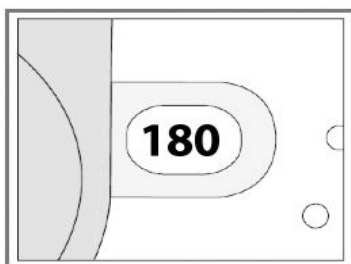
3. Controleer het venster van de dosisteller. Als uw inhalator helemaal nieuw is, dan staat er “120 of 180” in het venster.

- Gebruik uw inhalator **niet** als het cijfer lager is dan “120 of 180” - breng hem dan terug naar de persoon van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.

120: bij gebruik van de inhalator met 120 inhalaties



180: bij gebruik van de inhalator met 180 inhalaties



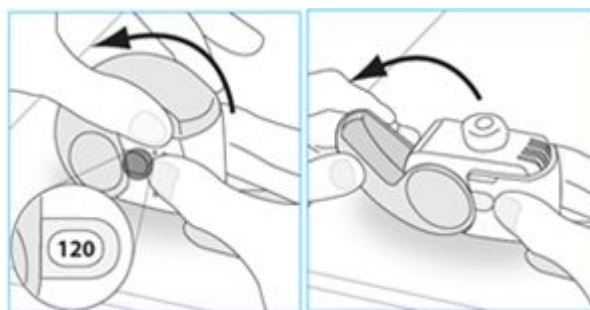
E. Hoe u uw Nexthaler-inhalator moet gebruiken

- Als u niet zeker weet of u uw dosis correct ingenomen hebt, neem dan contact op met uw apotheker of arts.
- Als u niet zeker weet of de dosisteller met één dosis is gedaald na uw inhalatie, wacht dan tot uw volgende geplande dosis en neem deze zoals gebruikelijk. Neem geen extra dosis in.

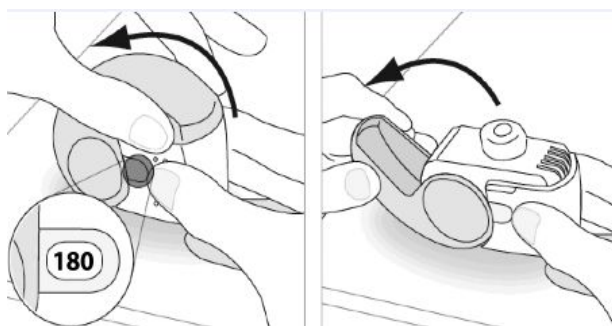
E.1. Openen

1. **Houd uw inhalator stevig rechtop vast.**
2. **Controleer het aantal resterende doses: elk getal tussen de “1” en “120 of 180” geeft aan dat er nog doses over zijn.**
 - Als er een “0” in het venster verschijnt, dan zijn er geen doses meer over - gooi uw inhalator weg en haal een nieuwe.
3. **Open het beschermkapje volledig.**

120: bij gebruik van de inhalator met 120 inhalaties



180: bij gebruik van de inhalator met 180 inhalaties

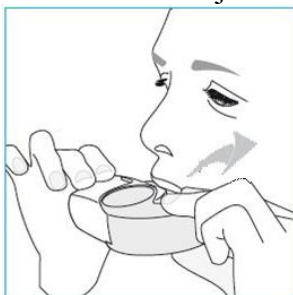


4. **Adem zo diep mogelijk uit voordat u inhaleert.**
 - Adem **niet** uit via uw inhalator.

E.2. Inhaleren

Indien mogelijk, in een rechtopstaande positie staan of zitten tijdens het inhaleren.

1. **Til uw inhalator op, breng hem naar uw mond en sluit uw lippen rondom het mondstuk.**
 - Bedek de luchtinlaat **niet** terwijl u uw inhalator vasthoudt.
 - Inhaleer **niet** via de luchtinlaat.
2. **Adem via uw mond snel en diep in.**
 - Het kan zijn dat u iets proeft wanneer u uw dosis inneemt.
 - U hoort of voelt een klik wanneer u uw dosis inneemt.
 - Inhaleer **niet** via uw neus.
 - Haal uw inhalator **niet** van uw mond tijdens het inhaleren.

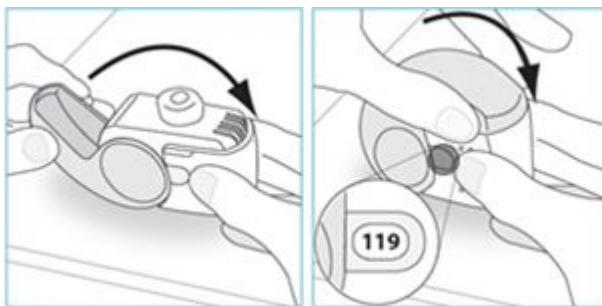


3. **Haal uw inhalator van uw mond.**
4. **Houd gedurende 5 tot 10 seconden, of zolang als comfortabel is, uw adem in.**
5. **Adem langzaam uit.**
 - Adem **niet** uit via uw inhalator.

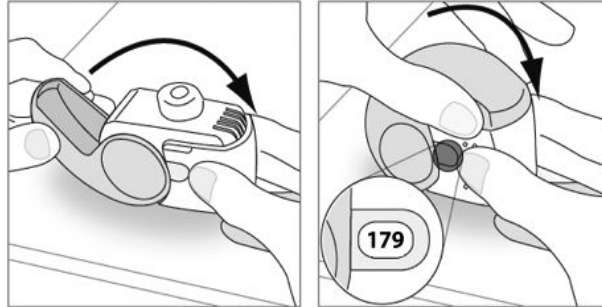
E.3. Sluiten

1. **Kantel uw inhalator weer rechtop en sluit het beschermkapje volledig.**
2. **Controleer of de dosisteller is verminderd met één.**

120: bij gebruik van de inhalator met 120 inhalaties.



180: bij gebruik van de inhalator met 180 inhalaties



3. Als u nog een dosis moet innemen, herhaal dan stap E.1 t/m E.3.

F. Reinigen

- Het is normaal gesproken niet nodig uw inhalator proper te maken.
- Zo nodig kunt u uw inhalator na gebruik schoonmaken met een droge doek of een zakdoekje.
 - Maak uw inhalator **niet** proper met water of andere vloeistoffen. Zorg dat uw inhalator droog blijft.

G. Bewaren en verwijderen

Voor informatie over bewaarcondities en instructies voor verwijdering, zie rubriek 6.4 en 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt aanbevolen om de dosis geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling beëindigd wordt; de behandeling dient niet abrupt gestaakt te worden.

De behandeling van astma dient een stapsgewijs programma te volgen en de reactie van de patiënt dient zowel klinisch als door meting van de longfunctie opgevolgd te worden. Wanneer patiënten de behandeling niet effectief vinden, moeten ze medische hulp vragen. Een toename in het gebruik van 'nood'-bronchusverwijders wijst op een verergering van de onderliggende aandoening en vraagt om herbeoordeling van de astmathherapie. Plotse en progressieve verslechtering van de astmacontrole kan mogelijks levensbedreigend zijn en de patiënt dient hierbij dringend een medische beoordeling te ondergaan. De behoefte om de corticosteroïdebehandeling uit te breiden, hetzij door inhalatie, hetzij door orale behandeling, of een behandeling met antibiotica op te starten indien een infectie wordt vermoed, dient overwogen te worden.

Patiënten dienen niet met Inuvair Nexthaler te beginnen bij exacerbatie, of wanneer een verergering van de klachten of een acute verslechtering van astma optreedt. Tijdens behandeling met Inuvair Nexthaler kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. De patiënten worden verzocht om met de behandeling door te gaan, maar medisch advies in te winnen wanneer ze de astmasymptomen na aanvang van de Inuvair Nexthaler-behandeling niet onder controle krijgen of deze verergeren.

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van een piepende ademhaling, hoesten en kortademigheid na de toediening. Dit dient onmiddellijk behandeld te worden met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. De behandeling met Inuvair Nexthaler dient onmiddellijk gestaakt te worden. De patiënt dient beoordeeld te worden en indien nodig moet een alternatieve therapie ingesteld worden.

Inuvair Nexthaler dient niet als initiële behandeling van astma te worden gebruikt.

Patiënten moeten worden geadviseerd om voor de behandeling van acute astma-aanvallen te allen tijde hun kortwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben, hetzij Inuvair Nexthaler (voor patiënten die Inuvair Nexthaler gebruiken voor onderhouds- en symptoombehandeling) of een aparte snelwerkende bronchodilator (voor patiënten die Inuvair Nexthaler enkel gebruiken voor onderhoudsbehandeling).

De patiënten moeten erop gewezen worden dat Inuvair Nexthaler dagelijks volgens voorschrift gebruikt moet worden, ook wanneer er geen symptomen zijn. De inhalaties met Inuvair Nexthaler voor het verlichten van symptomen dienen gebruikt te worden in geval van astma symptomen, maar zijn niet geschikt voor standaard profylactisch gebruik, b.v. voor een inspanning. Hiervoor moet een aparte snelwerkende bronchodilator overwogen worden.

Eens de astmasymptomen onder controle zijn, dient overwogen te worden om de Inuvair Nexthaler-dosis geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Inuvair Nexthaler dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.2).

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

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

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

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden kunnen optreden, voornamelijk wanneer gedurende langere perioden hoge doseringen worden voorgeschreven. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroiden dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn: het syndroom van Cushing, Cushingoid kenmerken (o.a. vollemaansgezicht), bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en zelden een reeks van psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de dosis van het inhalatiecorticosteroïde getitreerd wordt tot de laagste dosering waarbij astma effectief onder controle wordt gehouden.

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden kan tot bijniersuppressie en een acute bijniercrisis leiden. Kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar die hogere dan de aanbevolen doses beclometasondipropionaat inhaleren lopen dit bijzonder risico. Situaties die een acute bijniercrisis kunnen uitlokken zijn: trauma's, operaties, infecties of een snelle verlaging van de dosering. Kenmerkend is dat de optredende symptomen vaag zijn en kunnen bestaan uit anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verminderd bewustzijn, hypoglykemie en insulden. Additionele systemische corticosteroiden dienen overwogen te worden tijdens perioden van stress of electieve chirurgie. Patiënten die van orale op inhalatiecorticosteroiden overgaan, kunnen gedurende geruime tijd risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Patiënten die in het verleden hoge doseringen 'nood'-corticosteroiden hebben genomen of langdurig met hoge doseringen van inhalatiecorticosteroiden zijn behandeld, kunnen dit risico ook lopen. De kans op verminderde bijnierfunctie dient te allen tijde in gedachten gehouden te worden bij nood- en electieve situaties die stress veroorzaken en een geschikte corticosteroïdebehandeling moet overwogen worden. Electieve procedures kunnen, afhankelijk van de omvang van de verminderde bijnierfunctie, voorafgaand specialistisch advies vereisen.

Inuvair Nexthaler dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel- en virusinfecties van de luchtwegen.

Inuvair Nexthaler dient met voorzichtigheid (eventueel onder controle) te worden gebruikt bij patiënten met cardiale aritmieën, in het bijzonder derdegraads atrioventriculair blok en tachyritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ischemische hartziekte, ernstig hartfalen, ernstige arteriële hypertensie en aneurysma.

Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten met gekende of vermoedelijke verlenging van het QTc-interval, hetzij congenitaal, hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen ($QTc > 0,44$ seconden). Formoterol zelf kan leiden tot een verlenging van het QTc-interval.

Voorzichtigheid is tevens vereist wanneer Inuvair Nexthaler wordt gebruikt door patiënten met thyreotoxicose, diabetes mellitus, feochromocytoom en onbehandelde hypokaliëmie.

Behandeling met bèta-2-agonisten kan tot potentieel ernstige hypokaliëmie leiden. Speciale voorzichtigheid wordt geadviseerd bij ernstig astma, omdat dit effect door hypoxie kan worden versterkt. Hypokaliëmie kan tevens versterkt worden door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid wordt tevens aanbevolen bij onstabiel astma, wanneer een aantal 'nood'-bronchusverwijders gebruikt kunnen worden. Het is aan te raden om in dergelijke situaties de serumkaliumspiegel te controleren.

Inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosespiegel veroorzaken. Daarom dient de bloedglucosespiegel nauwkeurig gecontroleerd te worden bij patiënten met diabetes.

Vanwege het risico op cardiale aritmieën, dient men te verzekeren dat Inuvair Nexthaler gedurende tenminste 12 uur voor de aanvang van anesthesie met gehalogeneerde anesthetica niet toegediend wordt.

Patiënten dienen geadviseerd te worden om de mond te spoelen, met water te gorgelen of de tanden te poetsen na inhalatie van de voorgeschreven dosis, teneinde het risico op orofaryngeale schimmelinfecties en dysfonie zo klein mogelijk te maken.

Het geneesmiddel bevat lactose. Lactose bevat een kleine hoeveelheid melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Beclometasondipropionaat ondergaat zeer snelle metabolisatie via esterase-enzymen.

Beclometason is minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroiden, en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, cobicistat) kan echter niet worden uitgesloten, en derhalve worden voorzichtigheid en passende controle geadviseerd bij het gebruik van dergelijke middelen.

Farmacodynamische interacties

Bètablokkers (waaronder oogdruppels) dienen bij astmatische patiënten vermeden te worden. Indien bètablokkers om noodzakelijke redenen worden toegediend, zal het effect van formoterol afnemen of verdwijnen.

Het gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan mogelijks additieve effecten hebben, vandaar dat voorzichtigheid geboden is wanneer theofylline of andere bèta-adrenerge geneesmiddelen gelijktijdig met formoterol worden voorgeschreven.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procainamide, fenothiazinen, verscheidene antihistaminica (bvb. terfenadine), monoamine-oxidaseremmers en tricyclische antidepressiva kunnen het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen.

Daarnaast kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta-2-sympathicomimetica verminderen.

Gelijktijdige behandeling met monoamine-oxidaseremmers, inclusief middelen met soortgelijke eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kunnen leiden tot een hypertensieve reactie.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen krijgen.

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een eventueel hypokaliëmisches effect van bèta-2-agonisten versterken (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de kans op aritmieën verhogen bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij mensen. In dierstudies met ratten, werd de aanwezigheid van hoge doses beclometasondipropionaat in de combinatie geassocieerd met verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid en embryotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen relevante klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair Nexthaler bij zwangere vrouwen. Dierstudies met beclometasondipropionaat en formoterol in combinatie, wezen op reproductietoxiciteit en toxiciteit voor het embryo na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Het is reeds aangetoond dat hoge doses corticosteroïden, toegediend aan drachtige dieren, afwijkingen in de foetale ontwikkeling veroorzaken, zoals gespleten gehemelte en intra-uteriene groeivertraging. Vanwege de tocolytische effecten van bèta-2-sympathicomimetica moet bijzondere voorzichtigheid betracht worden in aanloop naar de bevalling.

Formoterol mag niet worden aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen ander (veiliger) gevestigd alternatief bestaat.

Het toedienen van Inuvair Nexthaler mag enkel tijdens de zwangerschap overwogen worden indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Er zijn geen relevante klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair Nexthaler bij vrouwen die borstvoeding geven.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn uit dierexperimenten, is het redelijk om aan te nemen dat beclometasondipropionaat net als andere corticosteroiden in de melk wordt uitgescheiden.

Het is niet bekend of formoterol wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk, maar het is wel in de melk van zogende dieren aangetroffen. Het toedienen van Inuvair Nexthaler aan vrouwen die borstvoeding geven mag enkel overwogen worden indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby versus het voordeel van de behandeling voor de moeder, dient een beslissing genomen te worden aangaande het stoppen van de borstvoeding of het stoppen/staken van de Inuvair Nexthaler therapie.

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

Inuvair Nexthaler heeft geen of een verwaarloosbare invloed de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking is tremor. In een 12 weken durend klinisch onderzoek met Inuvair Nexthaler werd tremor alleen waargenomen bij de hoogste doseringen (2 inhalaties tweemaal daags). Deze bijwerking trad het vaakst op aan het begin van de behandeling en was mild van aard. Er werd geen enkele patiënt uit de studie uitgesloten vanwege tremor.

Ervaring in klinische onderzoeken met astmapatiënten

De veiligheid van Inuvair Nexthaler werd onderzocht in actief- en placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarin 719 patiënten van 12 jaar en ouder met astma van uiteenlopende ernst aan het geneesmiddel werden blootgesteld. De incidentie van bijwerkingen in de tabel hieronder heeft betrekking op astmatische patiënten van 12 jaar en ouder, en is gebaseerd op de veiligheidsbevindingen van twee cruciale klinische studies waarin Inuvair Nexthaler gedurende een periode van 8-12 weken werd toegediend in de doseringen zoals aanbevolen in deze SKP. Tijdens de klinische studies met Inuvair Nexthaler werden geen psychiatrische stoornissen waargenomen, maar ze zijn wel opgenomen in de tabel als een mogelijke bijwerking van de groep inhalatiecorticosteroiden.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend als vaste combinatie (Inuvair Nexthaler) zijn hieronder weergegeven, gerangschikt per systeem/orgaan klasse. De frequenties zijn 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 $< 1/1.000$) en zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaan klasse | Bijwerking | Frequentie |
|--|--|-------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Nasofaryngitis | Soms |
| | Orale candidiasis | Soms |
| | Pneumonie (bij COPD-patiënten) | Vaak |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypertriglyceridaemie | Soms |
| Psychische stoornissen | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) | Onbekend |
| Oogaandoeningen | Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) | Onbekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Tremor | Vaak |
| | Hoofdpijn | Soms |
| Hartaandoeningen | Tachycardie | Soms |
| | Sinusbradycardie | Soms |
| | Angina Pectoris | Soms |
| | Myocardischemie | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | Keelirritatie, astmatische exacerbatie | Soms |
| | Dyspnoe | Soms |
| | Orofaryngeale pijn | Soms |
| | Dysfonie | Soms |
| | Hoesten | Soms |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Nausea | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vermoeidheid | Soms |
| | Geïrriteerdheid | Soms |
| Onderzoeken | Verlenging QT-interval op ECG | Soms |
| | Verlaging van vrij cortisol in de urine | Soms |

| | | |
|--|-------------------------------------|------|
| | Verlaging van cortisol in het bloed | Soms |
| | Verhoging van kalium in het bloed | Soms |
| | Verhoging bloedglucose | Soms |
| | Slechte r-top progressie op het ECG | Soms |

Van de waargenomen bijwerkingen worden de volgende typisch met formoterol geassocieerd: tremor, hoofdpijn, tachycardie, sinusbradycardie, angina pectoris, myocardischeemie, verlenging van het QTc-interval.

Bijwerkingen die doorgaans samenhangen met de toediening van beclometasondipropionaat, zijn: nasofaryngitis, orale candidiasis, dysfonie, keelirritatie, geïrriteerdheid, afname van vrij cortisol in de urine, verlaging van het cortisol in het bloed, verhoogd bloedglucose.

Aanvullende bijwerkingen die niet waargenomen werden in de klinische studies met Inuvair Nexthaler, maar die doorgaans gerelateerd worden aan de inhalatie van beclometasondipropionaat zijn andere orale schimmelinfecties en pneumonie. Smaakveranderingen zijn af en toe gerapporteerd tijdens een behandeling met inhalatiecorticosteroiden.

Zie rubriek 4.4 voor maatregelen om het risico op orale schimmelinfecties, orale candidiasis en dysfonie te minimaliseren.

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden (bijv. beclometasondipropionaat) kunnen optreden na toediening van hoge doseringen gedurende langere perioden. Deze effecten kunnen o.a. het syndroom van Cushing, Cushingoid kenmerken (o.a. vollemaansgezicht), bijniersuppressie, vermindering van de botmineraaldichtheid, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom (zie ook rubriek 4.4) omvatten.

Aanvullende bijwerkingen die niet zijn waargenomen bij klinische ervaringen met therapeutische doses Inuvair Nexthaler, maar die doorgaans in verband worden gebracht met de toediening van beta-2-agonisten zoals formoterol, zijn palpitations, atriale fibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyaritmieën, mogelijk ernstige hypokaliëmie en verhogen/verlagen van de bloeddruk. Slapeloosheid, duizeligheid, rusteloosheid en angst werden af en toe gemeld tijdens behandeling met geïnhaleerd formoterol. Formoterol kan ook spierkrampen en myalgie veroorzaken.

Overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag, urticaria, pruritus, erytheem en oedeem van het oog, het gezicht, de lippen en de keel (angio-oedeem) zijn gerapporteerd.

Net als bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijke toename van een piepende ademhaling, hoesten en kortademigheid na dosisinname (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bieden geen ondersteuning voor de veiligheid van Inuvair Nexthaler bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar. Er is beperkte klinische informatie bij adolescenten van 12-17 jaar oud (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2). In een 12 weken gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassenen en adolescenten werden 162 adolescenten van 12-17 jaar met matige tot ernstige astma behandeld met Inuvair Nexthaler of de corresponderende dosisaërosol, in een dosering van 1 of 2 inhalaties tweemaal daags; de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen verschilden niet tussen de adolescenten en de volwassenen.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De maximum aanbevolen dosis van Inuvair Nexthaler is 2 inhalaties per keer. Vier cumulatieve doseringen van Inuvair Nexthaler (totale enkelvoudige dosis beclometasondipropionaat 400 microgram, formoterol 24 microgram) zijn onderzocht bij astmapatiënten. De cumulatieve behandeling veroorzaakte geen afwijkende, klinisch relevante effecten op de vitale functies en er werden geen ernstige of zeer ernstige bijwerkingen waargenomen (zie ook rubriek 4.8)

Met de dosisaërosol zijn tot twaalf cumulatieve doses (in totaal 1200 microgram beclometasondipropionaat, 72 microgram formoterol) onderzocht bij astmapatiënten. De cumulatieve behandelingen veroorzaakten geen abnormaal effect op de vitale functies en er werden ook geen ernstige of zeer ernstige bijwerkingen waargenomen.

Excessieve doses van formoterol kunnen tot effecten leiden die typisch zijn voor bèta-2-adrenerge agonisten: misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremor, somnolentie, palpitaties, tachycardie, ventriculaire aritmieën, verlenging van het QTc-interval, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

In geval van overdosering van formoterol wordt ondersteunende en symptomatische behandeling geïndiceerd. In ernstige gevallen moet de patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen. Het gebruik van cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers kan overwogen worden, maar enkel onder extreme voorzichtigheid, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasmen kan uitlokken. Het serumkalium dient te worden gecontroleerd.

Acute inhalatie van beclometasondipropionaat in hogere dan de aanbevolen doses kan tot tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie leiden. Dit vereist geen noodmaatregelen aangezien de bijnierfunctie in enkele dagen herstelt, zoals geverifieerd door plasmacortisol metingen. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden voortgezet met een dosis die voldoende is om astma onder controle te houden.

Chronische overdosering van inhalatie-beclometasondipropionaat: gevaar voor bijniersuppressie (zie rubriek 4.4). Controle van de bijnierreserve kan nodig zijn. De behandeling dient te worden voortgezet met een dosis die voldoende is om astma onder controle te houden.

Eénmalige inname van supra-therapeutische doses tot 800 microgram beclometasondipropionaat, 48 microgram formoterol, toegediend via Inuvair Nexthaler zijn over het algemeen veilig en goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adrenergica, inhalatoren: formoterol en andere geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.

ATC-code: R03 AK08.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Inuvair Nexthaler bevat beclometasondipropionaat en formoterol in een droogpoeder formulering, die een extrafijne aërosol afgeeft met een gemiddelde ‘mass median aerodynamic diameter’ (MMAD) van 1,4-1,5 micrometer en co-depositie van de twee werkzame bestanddelen. De aërosol deeltjes van Inuvair Nexthaler zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die afgeven worden door niet-extrafijne formuleringen.

Een depositie-studie met radio-actief gelabeld geneesmiddel bij volwassen astmatische patiënten heeft aangetoond dat een groot deel van het geneesmiddel (42% van de nominale doses) wordt afgezet in de longen, met een homogene depositie door de gehele luchtwegen. Dit depositiepatroon ondersteunt het gebruik van een lage dosis corticosteroïd met verbeterde lokale farmacodynamische effecten, die equivalent bleken te zijn aan de overeenkomstige dosisaërosol (zie *Klinische ervaring*).

De twee actieve stoffen van Inuvair Nexthaler hebben een verschillend werkingsmechanisme. Evenals bij andere inhalatiecombinaties van corticosteroïden en bèta-2-agonisten zijn er additieve effecten ten aanzien van vermindering van astma-exacerbaties.

Beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat, in de aanbevolen doses via inhalatie toegediend, heeft een glucocorticoïde anti-inflammatoire werking in de longen, wat resulteert in de reductie van symptomen en exacerbaties van astma, met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van corticosteroiden.

Formoterol

Formoterol is een selectieve bèta-2-adrenerge agonist die relaxatie van de bronchiale gladde spieren veroorzaakt bij patiënten met reversiebele luchtwegobstructie. De bronchodilaterende effecten treden snel op, binnen 1-3 minuten na inhalatie, en houden na toediening 12 uur aan.

Klinische ervaring

De werkzaamheid van de twee bestanddelen van Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder is onderzocht in drie afzonderlijke onderzoeken ten opzichte van de dosisaërosol van 100 microgram/6 microgram bij patiënten met matige tot ernstig persisterend astma. Er wordt algemeen verwacht dat de werkzaamheid van de twee inhalatoren in de klinische praktijk equivalent is bij een dosering van zowel 1 als 2 inhalaties tweemaal daags.

Bij één onderzoek was de primaire doelstelling het evalueren van de werkzaamheid van de inhalatiecorticosteroïde, gemeten aan de hand van de bronchodilatatie (FEV₁ vóór dosistoediening). Er werd een klinisch significante verbetering waargenomen van de FEV₁ vóór dosistoediening bij 696 patiënten met matig tot ernstig symptomatisch astma na een behandelperiode van 3 maanden ten opzichte van de uitgangswaarden, bij toediening van 1 inhalatie tweemaal daags en 2 inhalaties tweemaal daags voor beide formuleringen. Er werd een gemiddelde toename van tenminste 250 ml waargenomen. Er was geen klinisch relevant verschil in de FEV₁ vóór dosistoediening tussen Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder en de dosisaërosol voor beide doseringen. Er werd een significante dosisrespons waargenomen voor de PEF-waarde in de ochtend. Er werd geen statistisch significant resultaat behaald voor de dosisrespons wat betreft de FEV₁ vóór dosistoediening. Metingen van de mate van astmacontrole, zoals scores voor astmasymptomen 's ochtends en 's avonds, en het percentage van het aantal symptoomvrije dagen verbeterden significant in de loop van de behandelperiode ten opzichte van de uitgangswaarden, meer bepaald voor de twee hoge doseringen van beide formuleringen.

In het tweede onderzoek was het primaire doel een evaluatie van de werkzaamheid van de langwerkende beta-2-agonist in Inuvair Nexthaler. In dit onderzoek werd bronchodilatatie aan het begin en tot 12 uur na toediening van enkelvoudige doses gemeten aan de hand van een reeks spirometrische evaluaties van de FEV₁ (FEV₁ AUC gedurende tenminste 80% van de werkzaamheidsduur van formoterol). In vergelijking met placebo, verbeterden Inuvair Nexthaler, één inhalatie en vier inhalaties van beide werkzame stoffen de FEV₁ AUC₀₋₁₂ significant. Beide doses van Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder waren niet-inferieur aan de corresponderende dosis van de dosisaërosol. Een statistisch significante dosisrespons werd waargenomen bij beide formuleringen tussen de lage en de hoge dosis.

In het derde onderzoek, na een run-inperiode van 4 weken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat/formoterol als dosisaërosol, in een dosering van 1 inhalatie tweemaal daags, werden 755 gecontroleerde astmapatiënten, gerandomiseerd voor een 8 weken durende behandeling met dezelfde inhalator, met Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder of met 100 microgram beclometasondipropionaat per dosis inhalatiepoeder; alle doseringen bestonden uit 1 inhalatie tweemaal daags. De primaire doelstelling was de verandering, ten opzichte van de uitgangswaarden gedurende de volledige behandelperiode, van de gemiddelde expiratoire peakflow (PEF) in de ochtend. Na een behandeling van 8 weken werd geen verschil waargenomen in het primaire eindpunt tussen de twee combinatie-inhalatoren; beide leverden significant betere resultaten op dan monotherapie met beclometasondipropionaat.

Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee combinatie-inhalatoren op basis van parameters voor symptomen, zoals astmacontrol questionnaires en het aantal dagen dat er geen noodmedicatie gebruikt hoefde te worden.

Een open-label, placebo studie werd uitgevoerd om te controleren of de inspiratoire flow die via de Nexthaler-inhalator kan worden gegenereerd niet wordt beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, ziekte en ernst van de ziekte, waardoor activering en geneesmiddelafgifte via de inhalator bij alle patiënten mogelijk is. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in elke leeftijds- en ziektegroep dat in staat was de inhalator te activeren. 89 patiënten, in de leeftijdscategorie van 5-84 jaar, waaronder patiënten die leden aan matig tot ernstig astma (FEV_1 respectievelijk $> 60\%$ en $\leq 60\%$ van voorspeld), en patiënten met matig tot ernstig COPD (FEV_1 respectievelijk $\geq 50\%$ en $< 50\%$ van voorspeld), namen deel aan het onderzoek. Alle patiënten, ongeacht hun leeftijd, ziekte of ernst van de ziekte, waren in staat voldoende inspiratoire flow te genereren om de Nexthaler-inhalator te activeren.

In een bijkomende open-label, placebo studie werd aan de hand van evaluatie van het inspiratoire profiel doorheen Inuvair Nexthaler, aangetoond dat matige tot ernstige COPD-patiënten, ongeacht hun functionele beperkingen, in staat zijn om de inhalator effectief te activeren en te gebruiken.

Pediatrische patiënten

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair Nexthaler bij kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar.

In vergelijking met een equivalente dosis van goedgekeurde producten met een vrije combinatie die watervrij beclometasondipropionaat (BDP) en formoterol (FF) bevatten, leidde de toediening van een enkelvoudige dosis van een experimentele formulering met vaste dosis die dezelfde extrafijne werkzame bestanddelen bevat als Inuvair Nexthaler, maar waarbij een lagere dosissterkte werd gebruikt (50 µg BDP en 6 µg FF), voor beide componenten tot een beduidend hogere systemische biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2).

Deze hogere systemische beschikbaarheid werd in verband gebracht met een statistisch significante afname van kalium in plasma (puntschatting 0,94; 95%-BI [0,92; 0,96]) en een stijging van de hartslag op basis van tijdgemiddelden (puntschatting 1,06; 95%-BI [1,01; 1,10]).

Bovendien werd bij kinderen van de testgroep in vergelijking met de referentiebehandeling een tendens waargenomen van onderdrukking van cortisol en stijging van glucosewaarden in de urine. Bij adolescenten werd slechts beperkte informatie verkregen. In een 3 maanden durend, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden 162 proefpersonen in de leeftijd van 12-17 jaar, met een diagnose van matige tot ernstige astma, behandeld met ofwel Inuvair Nexthaler ofwel de corresponderende dosisaërosol in een dosering van 1 of 2 inhalaties tweemaal daags. De verandering in de FEV₁ vóór dosistoediening was aan het eind van de behandeling groter bij de adolescenten dan bij de volwassenen.

Zie ook rubriek 4.2, 4.8 en 5.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat is een prodrug met een zwakke bindingsaffiniteit voor de glucocorticoïdereceptor, die via esterase-enzymen wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat. Deze metaboliet heeft een meer krachtige plaatselijke anti-inflammatoire werking in vergelijking met de prodrug beclometasondipropionaat.

Absorptie, distributie en biotransformatie

Geïnhaleerd beclometasondipropionaat wordt snel door de longen geabsorbeerd; vóór de absorptie is er extensieve conversie naar zijn actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat via esterase-enzymen die in de meeste weefsels aanwezig zijn. De systemische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is het resultaat van absorptie in de longen en gastro-intestinale absorptie van de ingeslikte medicatie. De biologische beschikbaarheid van ingeslikt beclometasondipropionaat is echter verwaarloosbaar, pre-systemische conversie naar beclometason-17-monopropionaat resulteert in een deel van de dosering die wordt geabsorbeerd als de actieve metaboliet.

Bij benadering is er een lineaire toename van de systemische blootstelling bij verhoging van de geïnhaleerde dosis.

De absolute biologische beschikbaarheid is na inhalatie via de dosisaërosol ongeveer 2% en 62% van de nominale dosis voor respectievelijk onveranderd beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.

Na intraveneuze toediening wordt de dispositie van beclometasondipropionaat en zijn actieve metaboliet gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (resp. 150 en 120 l/h), met een klein verdelingsvolume in 'steady state' voor beclometasondipropionaat (20 l) en een groter verdelingsvolume voor zijn actieve metaboliet (424 l). Metabole dispositie van beclometasondipropionaat (82%) resulteert voornamelijk in de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat.

De plasma-eiwitbinding is tamelijk hoog (87%).

Eliminatie

Fecale excretie is de belangrijkste eliminatieroute van beclometasondipropionaat, hoofdzakelijk in de vorm van polaire metabolieten. De renale uitscheiding van beclometasondipropionaat en zijn

metabolieten is verwaarloosbaar. De terminale halfwaardetijden zijn 0,5 uur en 2,7 uur voor respectievelijk beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat is niet onderzocht bij patiënten met een **nierfunctie- of leverfunctiestoornis**. Echter, aangezien beclometasondipropionaat via esterase-enzymen die in de intestinale vloeistof, het serum, de longen en de lever aanwezig zijn, een zeer snelle metabolisatie ondergaat, waarbij de meer polaire producten beclometason-21-monopropionaat, beclometason-17-monopropionaat en beclometason worden gevormd, is het niet aannemelijk dat een leverfunctiestoornis de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van beclometasondipropionaat zal veranderen.

Omdat beclometasondipropionaat noch zijn metabolieten in de urine werden teruggevonden, is een toename van de systemische blootstelling bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet te verwachten.

Formoterol

Absorptie en distributie

Formoterol wordt na inhalatie uit de longen en uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De fractie van een geïnhaleerde dosis die na toediening met een dosisaërosol wordt ingeslikt, kan variëren van 60% tot 90%. Minstens 65% van de fractie die wordt ingeslikt, wordt uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie van onveranderd geneesmiddel treedt op binnen 0,5 tot 1 uur na orale toediening. De plasma-eiwitbinding van formoterol is 61-64%, met 34% gebonden aan albumine. Er was geen verzadiging van de binding in het concentratiebereik dat met therapeutische doses werd verkregen. De eliminatiehalfwaardetijd die na orale toediening bepaald werd, is 2-3 uur. De absorptie van formoterol is lineair na inhalatie van 12 tot 96 µg formoterolfumaraat.

Biotransformatie

Formoterol wordt grotendeels gemetaboliseerd en de belangrijkste route bestaat uit directe conjugatie aan de fenolische hydroxylgroep. Het glucuronzuurconjugaat is inactief. De tweede belangrijke route bestaat uit O-demethylering gevolgd door conjugatie aan de fenolische 2'-hydroxylgroep. Cytochroom P450-iso-enzymen CYP2D6, CYP2C19 en CYP2C9 spelen een rol bij de O-demethylering van formoterol. De lever lijkt te belangrijkste plaats voor het metabolisme te zijn. In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet.

Eliminatie

De cumulatieve excretie van formoterol in de urine nam na een enkele inhalatie uit een droogpoederinhalator lineair toe in het dosisbereik van 12–96 µg. Gemiddeld werden 8% en 25% van de dosis als respectievelijk onveranderd en totaal formoterol uitgescheiden. Op basis van de plasmaconcentraties die werden gemeten na inhalatie van een enkele dosis van 120 µg door 12 gezonde proefpersonen, werd vastgesteld dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd 10 uur is. De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren maakten respectievelijk ongeveer 40% en 60% uit van het onveranderde geneesmiddel dat in de urine werd uitgescheiden. De relatieve proportie van de twee

enantiomeren bleef constant over het onderzochte dosisbereik en er waren geen aanwijzingen voor relatieve accumulatie van de ene enantiomeer ten opzichte van de andere na herhaalde toediening. Na orale toediening (40 tot 80 µg) werd bij gezonde proefpersonen 6-10% van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine gevonden; tot 8% van de dosis werd als glucuronide teruggevonden.

In totaal wordt 67% van een orale dosis formoterol in de urine uitgescheiden (hoofdzakelijk als metabolieten) en de rest in de feces. De renale klaring van formoterol is 150 ml/min.

Speciale populaties

Lever-/nierfunctiestoornissen: de farmacokinetiek van formoterol is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

In farmacokinetische onderzoeken met enkelvoudige dosis bij astmatische kinderen in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar werden twee experimentele pediatrische formuleringen met vaste dosis die dezelfde extrafijne werkzame bestanddelen bevatten als Inuvair Nexthaler, maar waarbij lagere dosissterkten werden gebruikt (A: 50 µg BDP en 6 µg FF = 50/6; B: 35 µg BDP en 4 µg FF = 35/4), vergeleken met equivalente doses van goedgekeurde producten met een vrije combinatie die BDP en FF bevatten.

Door de afwezigheid van een blokkade met actieve kool werd alleen systemische blootstelling als veiligheidsmaatregel vastgesteld.

In vergelijking met de vrije combinatie leidde BDP/FF 50/6 tot een grotere systemische blootstelling ($AUC_{0,t}$) en piekconcentraties (C_{max}) van alle drie de analyten, de moederverbinding BDP, de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat (B17MP) en formoterol. Een daaropvolgende verlaging van de dosissterkte met ongeveer 30% tot BDP/FF 35/4 leidde nog steeds tot een aanzienlijk hogere $AUC_{0,t}$ van B17MP (puntschatting 152,5; 90%-BI [141,1; 164,8]) alsook de moederverbinding BDP (puntschatting 188,6; 90%-BI [163,8; 217,1]). De AUC_0 van formoterol lag binnen de bio-equivalentiespreiding van 80-125% en de C_{max} overschreed die lichtjes.

Klinische ervaring

De systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat en formoterol in de vaste combinatie Inuvair Nexthaler is vergeleken met die van de enkelvoudige componenten. Er waren geen aanwijzingen voor farmacokinetische of farmacodynamische (systemische) interacties tussen beclometasondipropionaat en formoterol.

De farmacokinetiek van Inuvair Nexthaler inhalatiepoeder is vergeleken met die van de corresponderende dosisaërosol. De analyse van het steroïdebestanddeel was gericht op beclometason-17-monopropionaat, de belangrijkste actieve metaboliet van beclometasondipropionaat.

Systemische absorptie en metabolisatie van beclometasondipropionaat trad snel op en de C_{max} -waarde werd 5 minuten na inhalatie bereikt voor beide behandelingen, maar was hoger (+68%) met Inuvair Nexthaler. AUC_t was ongeveer 3 keer hoger na inhalatie van Inuvair via de Nexthaler-

inhalator in vergelijking met de dosisaërosol. C_{max} voor beclometason-17-monopropionaat, de belangrijkste actieve metabooliet, die ongeveer 82% van de totale bloedspiegel vertegenwoordigt, werd gemiddeld bereikt na 30 minuten met de Nexthaler en na 15 minuten met de dosisaërosol. Plasmaconcentratie van beclometason-17-monopropionaat was lager (C_{max} -49% en AUC_t -29%), na inhalatie van het inhalatiepoeder dan via de dosisaërosol. Na inhalatie van Inuvair via de Nexthaler-inhalator, werd de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van formoterol binnen 5 minuten bereikt en was deze hoger (+47%) voor het inhalatiepoeder, terwijl de totale blootstelling (AUC_t) vergelijkbaar is tussen de twee behandelingen.

In één onderzoek werd de relatieve longdepositie onderzocht door gebruik te maken van een blokkade met actieve kool om absorptie van het geneesmiddel in het maag-darmkanaal uit te sluiten, en een goedgekeurde voorzetskamer, de AeroChamber Plus® te gebruiken voor het referentiegeneesmiddel (de dosisaërosol).

In deze opzet bleken de Nexthaler en de dosisaërosol dezelfde uitkomsten te hebben wat betreft de AUC_t van zowel beclometason-17-monopropionaat als formoterol (de verhouding inhalatiepoeder/dosisaërosol, en de 90%-betrouwbaarheidsintervallen lagen tussen 80 en 125%). Echter, de C_{max} van beclometason-17-monopropionaat was lager (-38%) na inhalatie via de Nexthaler.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele studies betreffende de farmacologische veiligheid en toxiciteit bij herhaalde toediening, toonden niet-klinische gegevens van de afzonderlijke bestanddelen van Inuvair Nexthaler geen speciaal risico voor mensen. Het toxiciteitsprofiel van de combinatie is in overeenstemming met dat van de afzonderlijke componenten, zonder verhoging van de toxiciteit of het optreden van onverwachte effecten.

Reproductiestudies bij ratten toonden dosisafhankelijke effecten. De aanwezigheid van beclometasondipropionaat in hoge doses ging gepaard met een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwtjes, een daling in het aantal implantaties en embryofoetale toxiciteit. Het is bekend dat toediening van hoge doses corticosteroïden aan zwangere dieren afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt, waaronder een gespleten gehemelte en intra-uteriene groeiretardatie, en het is aannemelijk dat de effecten die met combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden gezien, te wijten zijn aan beclometasondipropionaat. Deze effecten werden alleen gezien bij hoge systemische blootstelling aan de actieve metabooliet beclometason-17-monopropionaat (meer dan 200 keer de verwachte plasmaspiegels bij patiënten). Daarnaast werd in dierstudies een toename van duur van de zwangerschap en bevalling gezien, een effect dat is toe te schrijven aan de bekende tocolytische effecten van bèta-2-sympathomimetica. Deze effecten werden waargenomen wanneer maternale plasmaspiegels van formoterol lager waren dan de spiegels die te verwachten zijn bij patiënten die met Inuvair Nexthaler worden behandeld.

Genotoxiciteitsstudies die met een combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden uitgevoerd, wijzen niet op een mutageen potentieel. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies

gedaan met de onderhavige combinatie. Diergegevens die voor de individuele componenten werden gerapporteerd, wijzen echter niet op een potentieel carcinogeniteitsrisico bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening van het zakje dient het middel binnen 6 maanden te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Haal de inhalator alleen vlak voor het eerste gebruik uit de folieverpakking.

Voor eerste opening van het zakje:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Na eerste opening van het zakje:

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat 1, 2 of 3 Nexthaler-inhalatoren die ofwel 1,50 g of 2,22 g inhalatiepoeder bevatten met elk 120 inhalaties of 180 inhalaties respectievelijk. Elke inhalator is verpakt in een door hitte-verzegeld zakje (folieverpakking) dat is gemaakt van PET/Al/PE (polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen) of PA/Al/PE (polyamide/aluminium/polyethyleen).

Alle genoemde verpakkingsgrootten worden niet noodzakelijk in de handel gebracht.

Inuvair Nexthaler is een multidose inhalator. De inhalator bestaat uit een poederreservoir met een venster dat het aantal resterende doses weergeeft, en een integraal beschermkapje. Bij het openen,

dat tevens het doseringsmechanisme activeert, verschijnt het mondstuk waardoor het geneesmiddel wordt geïnhaleerd. Het poederreservoir en het mondstuk zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, en het beschermkapje is gemaakt van polypropyleen.

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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
BELGIË

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

BE432013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/12/2012
Datum van laatste verlenging: 02/05/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2024