

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inuvair Nexthaler 200 microgram/12 microgram per inhalatie, inhalatiepoeder.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis bevat:

200 microgram beclometasondipropionaat en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit is equivalent aan een vrijgekomen dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 173,9 microgram beclometasondipropionaat en 10,4 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke afgepaste dosis bevat 19,75 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

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 (inhalaticorticosteroïde en langwerkende bèta<sub>2</sub>agonist):

- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met inhalaticorticosteroïden en 'zo nodig' een kortwerkende inhalatie-bèta<sub>2</sub>agonist, of
- patiënten die reeds voldoende onder controle zijn met zowel inhalaticorticosteroïden als langwerkende bèta<sub>2</sub>agonisten.

Inuvair Nexthaler is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

##### COPD

Symptomatische behandeling van patiënten met ernstig COPD (FEV<sub>1</sub> < 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

### ASTMA

Inuvair Nexthaler is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering 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 combinatieinhalator beschikbaar zijn, dienen aangewezen doseringen bèta<sub>2</sub>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 voorafgaande behandelingen overgeschakeld worden, dient men rekening te houden met het feit dat de aanbevolen totale dagelijkse dosering van beclometasondipropionaat voor Inuvair Nexthaler 200/12 lager is dan deze voor de huidige beclometasondipropionaat-bevattende nietextrafijne 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.

### ***Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:***

**Eén inhalatie** tweemaal per dag.

De maximale dagdosis is **2 inhalaties**.

Inuvair Nexthaler 200 microgram/12 microgram mag uitsluitend als onderhoudstherapie worden gebruikt. Er is een andere sterkte, Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram, beschikbaar voor onderhouds en verlichtingstherapie.

Patiënten moeten regelmatig opnieuw door een arts worden geëvalueerd, zodat de dosering van Inuvair Nexthaler 200/12 optimaal blijft en uitsluitend op medisch advies wordt gewijzigd. Patiënten moeten geadviseerd worden Inuvair Nexthaler 200/12 elke dag te gebruiken, ook als ze geen symptomen vertonen.

### COPD

### ***Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:***

**Eén inhalatie** tweemaal per dag.

De maximale dagdosis is **2 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).

### ***Pediatrische patiënten***

Inuvair Nexthaler 200/12 microgram mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### ***Wijze van toediening***

Inuvair Nexthaler is bestemd voor inhalatie.

Nexthaler is een ademgestuurde inhalator. Er is gebleken dat patiënten met een matige of ernstige vorm van astma 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 Nexthalerinhalator is essentieel voor een succesvolle behandeling. De patiënt dient te worden geadviseerd de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de instructies die daarin worden gegeven op te volgen. Voor het gemak van de voorschrijver wordt de gebruiksaanwijzing hieronder gegeven.

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

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

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

## **INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN DE NEXTHALER-INHALATOR**

### **A. Inhoud van de verpakking**

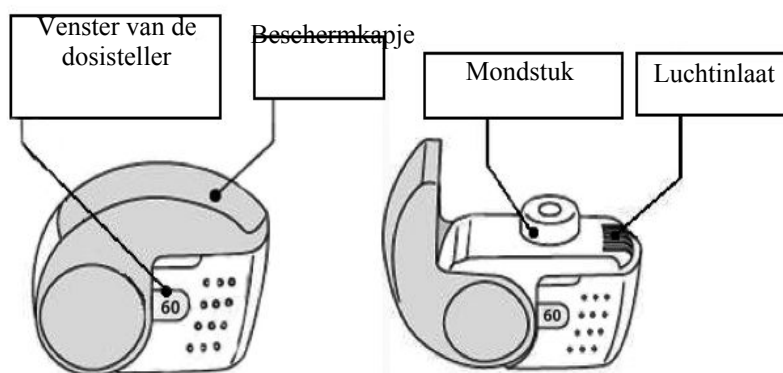
Voor informatie over de inhoud van de verpakking, zie rubriek 6.5.

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 onmiddellijk te gebruiken.
- Gebruik uw inhalator alleen zoals is aangegeven.
- Houd het beschermpakje gesloten totdat u een dosis moet innemen met uw inhalator.
- Wanneer u uw inhalator niet gebruikt, bewaar hem dan op een propere en droge plek.
- Probeer uw Nexthalerinhalator niet uit elkaar te halen om wat voor reden dan ook.

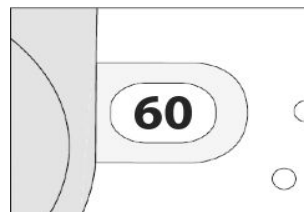
### C. Belangrijkste onderdelen van uw Nexthalerinhalator



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 Nexthalerinhalator gebruikt

1. Open het zakje en neem 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 met de dosisteller. Als uw inhalator helemaal nieuw is, dan staat er "60" in het venster.
  - Gebruik uw nieuwe inhalator niet als het getal dat u ziet minder is dan '60'. Breng hem dan terug naar de persoon van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.

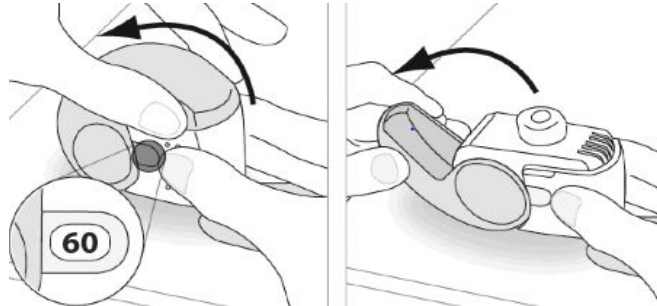


### E. Hoe gebruikt u uw Nexthalerinhalator?

- 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 '1' en '60' geeft weer 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.

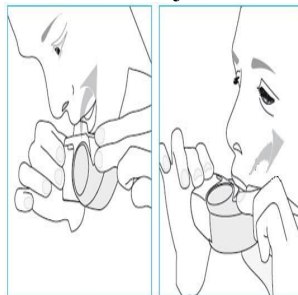


4. Adem zo diep mogelijk uit voordat u inhaleert.
  - Adem niet uit via uw inhalator.

## 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 plaats uw lippen rond 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.

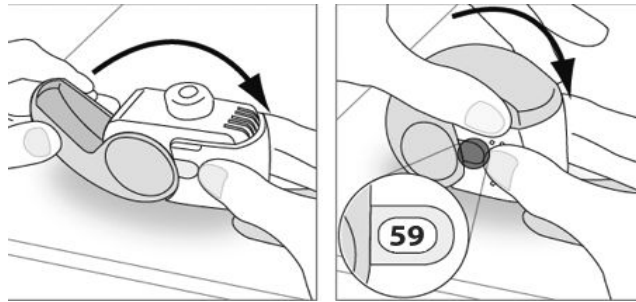


3. Haal uw inhalator van uw mond.

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.



3. Als u nog een dosis moet innemen, herhaal dan stap E.1 tot en met E.3.

### F. Reinigen

- **Het is normaal gezien 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 afvoeren

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

### 4.3. Contraindicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor melkeiwitten 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 astmatherapie. Plotse en progressieve verslechtering van de astmacontrole kan mogelijk 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 Nexthalerbehandeling 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.

De patiënten moeten erop gewezen worden dat Inuvair Nexthaler dagelijks volgens voorschrift gebruikt moet worden, ook wanneer er geen symptomen zijn. 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 laagste effectieve dosis van Inuvair Nexthaler dient gebruikt te worden (er is een lagere sterkte beschikbaar van Inuvair Nexthaler 100/6 microgram inhalatiepoeder; 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 inhalatiecorticosteroïden kunnen optreden, voornamelijk wanneer gedurende langere perioden hoge doseringen worden voorgeschreven. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroïden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn: het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, 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 insulten. 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 tachyaritmieën, 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-interva.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Inuvair Nexthaler wordt gebruikt door patiënten met thyrotoxicose, 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, steroiden 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 gecontroleerde 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 kleine hoeveelheden melkeiwitten die allergische reacties kunnen veroorzaken. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Visusstoornissen

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 esteraseenzymen.

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, procaïnamide, 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 xanthinderivaten, 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**

### Zwangerschap

Er zijn geen relevante klinische gegevens 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). Het is reeds aangetoond dat hoge doses corticosteroiden, 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 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.

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.

### 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).

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Inuvair Nexthaler inhalatiepoeder is voornamelijk beoordeeld met de lagere sterkte (100 microgram/6 microgram).

De meest voorkomende bijwerking is tremor. In een 12 weken durend klinisch onderzoek met Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram werd tremor alleen waargenomen bij de hoogste doseringen (400 microgram/24 microgram per dag); tremor kwam het vaakst voor aan het begin van de behandeling en was mild van aard. Geen enkele patiënt werd vanwege tremor uit het onderzoek teruggetrokken.

### Ervaring afkomstig van klinisch onderzoek met astmapatiënten

De veiligheid van Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram 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 betreft astmatische patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder en is gebaseerd op de veiligheidsbevindingen van twee klinische kernonderzoeken, waarbij Inuvair Nexthaler 100/6 microgram gedurende een periode van 812 weken werd toegediend in de in deze SKP aanbevolen doses. Tijdens de klinische studies met Inuvair Nexthaler 100/6 microgram 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 ( 1/10), vaak ( 1/100 en < 1/1.000) en zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Soms
	Orale candidiasis	Soms
	Pneumonie (bij COPDpatiënten)	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 mediastinumaandoeningen	Keelirritatie, astmatische exacerbatie	Soms
	Dyspnoe	Soms
	Orofaryngeale pijn	Soms
	Dysfonie	Soms
	Hoesten	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Soms
	Prikkelbaarheid	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, myocardischemie, verlenging van het QTinterval.

Bijwerkingen die doorgaans samenhangen met de toediening van beclometasondipropionaat, zijn: nasofaryngitis, orale candidiasis, dysfonie, keelirritatie, prikkelbaarheid, vrij cortisol in urine verlaagd, bloedcortisol verlaagd, bloedglucose verhoogd.

Aanvullende bijwerkingen die niet waargenomen werden in de klinische studies met Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram, 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 de incidentie van orale schimmelinfecties, orale candidiasis en dysfonie tot het minimum te beperken.

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, Cushingoïde kenmerken, 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 100 microgram/6 microgram, 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 inhalatietherapie met formoterol. Formoterol kan ook spierkrampen en myalgie veroorzaken. Overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag, urticaria, pruritus en erytheem en oedeem van de ogen, het gezicht, de lippen en de keel (angiooedeem) 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).

#### 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:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Overdosering**

De hoogste aanbevolen dosis Inuvair Nexthaler 200/12 in een enkele toediening is 1 inhalatie.

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 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 QTcinterval, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

In geval van overdosering met formoterol is een ondersteunende en symptomatische behandeling aangewezen. Bij ernstige gevallen is een ziekenhuisopname noodzakelijk. Het gebruik van cardioselectieve bètaadrenerge 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 suprathérapeutische doses tot 800 microgram beclometasondipropionaat, 48 microgram formoterol, toegediend via Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram bij COPDpatiënten, zijn doorgaans veilig en worden doorgaans goed verdragen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: adrenergica, inhalatoren; adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinergica.  
ATCcode: R03AK08.

##### Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Inuvair Nexthaler bevat beclometasondipropionaat en formoterol in een droogpoeder formulering, die een extrafijne aerosol afgeeft met een gemiddelde 'mass median aerodynamic diameter' (MMAD) van 1,41,7 micrometer en co-depositie van de twee werkzame bestanddelen. De aerosoldeeltjes van Inuvair Nexthaler zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die worden afgegeven bij nietextrafijne formuleringen.

Een depositie-studie met radio-actief gelabeld geneesmiddel met Inuvair Nexthaler 100/6 microgram bij volwassen astmatische patiënten heeft aangetoond dat een groot deel van het geneesmiddel (naar schatting 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.

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 corticosteroïden.

#### *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

##### **ASTMA (onderhoudstherapie)**

De werkzaamheid van de twee bestanddelen van Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder is onderzocht voor de lagere sterkte (100 microgram/6 microgram) 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 (FEV<sub>1</sub> vóór dosistoediening). Er werd een klinisch significante verbetering waargenomen van de FEV<sub>1</sub> 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 ten minste 250 ml waargenomen. Er was geen klinisch relevant verschil in FEV<sub>1</sub> vóór dosistoediening tussen Inuvair Nexthaler 100/6 microgram inhalatiepoeder en de aerosoloplossing 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 FEV<sub>1</sub> vóór dosistoediening. Metingen van de mate van astmacontrole, zoals scores Samenvatting van de productkenmerken Page 20 of 26 Inuvair Nexthaler 100 microgram/6 microgram per dosis - Inhalatiepoeder Version 11: 04/2019 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 100/6 microgram. 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 FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> AUC gedurende tenminste 80% van de werkzaamheidsduur van formoterol). In vergelijking met placebo verbeterde Inuvair Nexthaler 100/6 microgram, één inhalatie en vier inhalaties van beide werkzame stoffen, de FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> 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 100/6 microgram-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.

## **COPD**

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, en of bijgevolg de 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. Negenentachtig patiënten, in leeftijdscategorie van 5 tot en met 84 jaar, waaronder patiënten met matig en ernstig astma (FEV<sub>1</sub> respectievelijk > 60% en ≤ 60% van de voorspelde waarde), en patiënten met matige en ernstige COPD (FEV<sub>1</sub> respectievelijk ≥ 50% en < 50% van de voorspelde waarde), 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 100/6 microgram, aangetoond dat matige tot ernstige COPD-patiënten, ongeacht hun functionele beperkingen, in staat zijn om de inhalator effectief te activeren en te gebruiken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat is een prodrug met zwakke bindingsaffiniteit voor glucocorticoïdenreceptoren, die via esteraseenzymen wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet beclometason 17-monopropionaat die een krachtiger topische anti-inflammatoire bezit 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 gastrointestinale 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 een dosisaerosol 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 dosisaerosol 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 belangrijkste 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 de 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 metaboliëten) en de rest in de feces. De renale klaring van formoterol is 150 ml/min.

### *Speciale populaties*

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

### 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.

In een farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen werd de beschikbaarheid in de longen (met koolbloktechniek) en totale systemische blootstelling (zonder koolblok) geëvalueerd van Inuvair Nexthaler 200/12 microgram DPI-formulering (droogpoederinhalator) ten opzichte van een DPI-formulering met beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 100/6 microgram. De resultaten van dit onderzoek wijzen erop dat de totale systemische blootstelling en de beschikbaarheid in de longen van formoterol, beclometasondipropionaat en beclometason17monopropionaat in wezen dezelfde zijn na toediening van CHF 1535 200/12DPI (2 inhalaties) in vergelijking met CHF 1535 100/6DPI (4 inhalaties): de 90%betrouwbaarheidsintervallen van de behandelingsratio's (200/12 tegenover 100/6) voor alle primaire farmacokinetische variabelen ( $AUC_{0t}$  en  $C_{max}$  voor formoterolfumaraat, beclometasondipropionaat en beclometason17monopropionaat met en zonder koolblok) vielen voor bioequivalentie volledig binnen het aanvaarde bereik van 80-125%.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toxiciteit die in dieronderzoek is waargenomen met beclometasondipropionaat en formoterol, als combinatie of afzonderlijk gegeven, bestond grotendeels uit effecten die verband houden met overmatige farmacologische activiteit. Ze houden verband met de immunosuppressieve werking van beclometasondipropionaat en met de bekende cardiovasculaire effecten van formoterol, voornamelijk tot uiting komend bij honden. Bij toediening van de combinatie zijn noch een toename in toxiciteit noch onverwachte bevindingen waargenomen.

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 innestelingen 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**

2 jaar.

Na eerste opening van het zakje dient het geneesmiddel 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.

Vóór opening van het zakje:

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

Na opening van het zakje:

Bewaren beneden 25 °C.

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

Elke doos bevat 1, 2 of 3 Nexthalerinhalatoren die elk 60 inhalaties afgeven. Elke inhalator bevindt zich in een met hitte verzegeld, beschermend zakje (folieverpakking) vervaardigd van PET/Al/PE (polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen) of PA/Al/PE (polyamide/aluminium/polyethyleen). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Inuvair Nexthaler is een multidose inhalator. Het hulpmiddel bestaat uit een behuizing die bestaat uit een onderste omhulsel, met een venster dat het aantal resterende doses weergeeft, en een integraal beschermkapje. Bij het openen van het beschermkapje, dat tevens het doseringsmechanisme activeert, verschijnt het mondstuk waardoor het geneesmiddel wordt geïnhaled. Het onderste omhulsel en het mondstuk zijn vervaardigd van acrylonitriëlbutaadiëenstyreen en het beschermkapje 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  
B-1831 Diegem

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

BE: BE558373

LU: 2020060141

- 0890838: 1 inhalator met 60 inhalaties
- 0890841: 2 inhalatoren met 120 (2 verpakkingen met 60) inhalaties
- 0890855: 3 inhalatoren met 180 (3 verpakkingen met 60) inhalaties

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Datum van laatste verlenging:

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

05/2023