

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Beclometasone/Formoterol EG 100 microgram /6 microgram dosis aërosol, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke afgemeten dosis (uit de klep) bevat:

100 microgram beclometasondipropionaat en 6 microgram formoterolfumaraat.dihydraat. Dit is equivalent aan een afgeleverde dosis (uit de verstuiver) van 84,6 microgram beclometasondipropionaat en 5,0 microgram formoterolfumaraat.dihydraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 7 mg alcohol (ethanol, watervrij) per puff (uit de klep).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Aërosol, oplossing.

Het busje bevat een kleurloze tot gelige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Beclometasone/Formoterol EG is geïndiceerd bij volwassenen.

#### Astma

Beclometasone/Formoterol EG is geïndiceerd voor de normale behandeling van astma waar gebruik van een combinatieproduct (inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta<sub>2</sub>-agonist) aangewezen is:

- patiënten die niet adequaat onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en geïnhaleerde snel werkende bèta<sub>2</sub>-agonist 'wanneer nodig' of
- patiënten die al voldoende onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroiden als langwerkende bèta<sub>2</sub>-agonisten.

#### COPD

Symptomatische behandeling van patiënten met ernstige COPD (FEV<sub>1</sub> < 50% voorspeld van normaal) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die ernstige symptomen hebben ondanks regelmatige therapie met langwerkende bronchodilatatoren.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

## Dosering

### ASTMA

**Beclometasone/Formoterol EG** is niet bedoeld voor de startbehandeling van astma. De dosering van de componenten van Beclometasone/Formoterol EG is individueel aan te passen aan de ernst van de aandoening. Hier moet niet alleen rekening mee gehouden worden bij aanvang van de behandeling met combinatieproducten, maar ook wanneer de dosis wordt aangepast. Als een individuele patiënt een combinatie zou vereisen van andere doses dan deze die beschikbaar zijn in de combinatie-inhalator, moeten geschikte doses bèta<sub>2</sub>-agonisten en/of corticosteroïden door individuele inhalatoren worden voorgeschreven.

Het beclometasondipropionaat in Beclometasone/Formoterol EG wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootteverdeling, wat tot een krachtiger effect leidt dan bij formuleringen van beclometasondipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometasondipropionaat extrafijn in Beclometasone/Formoterol EG komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van Beclometasone/Formoterol EG zou dan ook lager moeten zijn dan de totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van een niet-extrafijne beclometasondipropionaat-formulering.

Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer een patiënt overschakelt van een niet-extrafijne beclometasondipropionaat-formulering naar Beclometasone/Formoterol EG. De dosis beclometasondipropionaat moet lager zijn en aan de individuele behoefte van de patiënt worden aangepast.

Er zijn twee behandelingsmogelijkheden:

**A. Onderhoudsbehandeling:** Beclometasone/Formoterol EG wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling met een aparte snelwerkende bronchodilatator wanneer nodig.

**B. Onderhouds- en symptoombehandeling:** Beclometasone/Formoterol EG wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling en wanneer nodig als reactie op astmasymptomen.

#### **A. Onderhoudsbehandeling**

De patiënten moeten het advies krijgen om hun afzonderlijke snelwerkende bronchodilatator steeds bij de hand te hebben in geval van nood.

#### **Dosisaanbevelingen voor volwassenen vanaf 18 jaar:**

Eén of twee inhalaties tweemaal daags.

De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties.

#### **B. Onderhouds- en symptoombehandeling**

Patiënten nemen hun dagelijkse onderhoudsdosis van Beclometasone/Formoterol EG en nemen daarnaast Beclometasone/Formoterol EG indien nodig in geval van astmasymptomen. De patiënten moeten het advies krijgen om altijd Beclometasone/Formoterol EG bij de hand te hebben voor gebruik in geval van nood.

Beclometasone/Formoterol EG onderhouds- en symptoombehandeling zou vooral overwogen moeten worden voor patiënten met:

- Onvoldoende astmacontrole met behoefte van noodmedicatie
- Astma-exacerbaties in het verleden die medische interventie vereisen

Bij patiënten die regelmatig een hoog aantal bijkomende inhalaties van Beclometasone/Formoterol EG gebruiken wanneer nodig, is een nauwlettende opvolging vereist voor dosis-gerelateerde bijwerkingen.

### **Dosisaanbevelingen voor volwassenen vanaf 18 jaar:**

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

De patiënten moeten één aanvullende inhalatie nemen wanneer ze symptomen hebben. Als de symptomen na een paar minuten nog aanhouden, moet er een aanvullende inhalatie worden genomen.

### **De maximale dagelijkse dosis is 8 inhalaties.**

De patiënten die dagelijks vaak bijkomende inhalaties gebruiken, moet sterk aangeraden worden om een arts te raadplegen. Hun astma en onderhoudstherapie moeten opnieuw geëvalueerd worden.

### ***Dosisaanbevelingen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar:***

**De veiligheid en werkzaamheid van Beclometasone/Formoterol EG bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens voor Beclometasone/Formoterol EG bij kinderen tussen 5 en 11 jaar en jongeren tussen 12 en 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling gegeven worden voor een dosering.**

De patiënten moeten regelmatig door een arts worden herbeoordeeld, opdat de Beclometasone/Formoterol EG-dosering optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt aangepast. De dosis moet getitreerd worden op de laagste dosis waarmee de symptomen effectief onder controle blijven. Wanneer controle van symptomen behouden blijft met de laagste aanbevolen dosering, kan de volgende stap een test met alleen inhalatiecorticosteroiden inhouden.

De patiënten moeten het advies krijgen om Beclometasone/Formoterol EG elke dag te gebruiken, zelfs als ze geen symptomen hebben.

## **COPD**

### ***Dosisaanbevelingen voor volwassenen vanaf 18 jaar:***

Twee inhalaties tweemaal daags.

### **Speciale patiëntengroepen:**

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor gebruik van Beclometasone/Formoterol EG bij patiënten met lever- of nierfalen (zie rubriek 5.2).

### **Wijze van toediening**

Voor gebruik als inhalatie

Om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op de juiste wijze wordt toegediend, moet een arts of andere medische zorgverlener de patiënt het correcte gebruik van de inhalator tonen. Correct gebruik van de dosis-aerosol is essentieel voor een succesvolle behandeling. De patiënt moet aangeraden worden de patiëntenbijsluiter aandachtig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen die in de bijsluiter staan.

Beclometasone/Formoterol EG is voorzien van een dosisteller op de achterkant van de inhalator die aangeeft hoeveel doses er overblijven, zowel voor de verpakkingen met 120 doses als die met 180 doses. Voor de verpakking met 120 doses wordt telkens wanneer de patiënt op het busje drukt om een dosis van het geneesmiddel vrij te geven 1 dosis afgetrokken. Voor de verpakking met 180 doses verdraait de dosisindicator met een kleine hoeveelheid telkens wanneer de patiënt op het busje drukt en wordt het aantal resterende doses weergegeven in intervallen van 20. De patiënten moeten het advies krijgen de inhalator niet te laten vallen, want dat kan de teller een dosis doen aftrekken.

### Testen van de inhalator

Vóór het eerste gebruik van de inhalator of wanneer de inhalator 14 dagen of langer niet is gebruikt, dient de patiënt één dosis in de lucht te spuiten om na te gaan of de inhalator correct werkt.

Nadat de inhalator voor de eerste keer getest werd, moet de teller 120 of 180 aangeven.

Indien mogelijk moeten de patiënten staan of rechtop zitten bij het inademen vanuit hun inhalator.

### Gebruik van de inhalator:

Wanneer de inhalator blootgesteld is geweest aan ernstige koude, moeten patiënten deze een paar minuten opwarmen met hun handen voordat ze deze gebruiken. Ze mogen het busje nooit opwarmen met kunstmatige middelen.

1. De patiënten moeten de beschermkap van het mondstuk verwijderen om te controleren of het mondstuk schoon en vrij is van stof en vuil of andere vreemde voorwerpen.
2. De patiënten moeten zo traag en diep mogelijk uitademen.
3. Ze moeten het busje verticaal houden met het grote deel ervan naar boven en de lippen rond het mondstuk leggen zonder erin te bijten.
4. Terzelfdertijd moeten ze zo traag en diep mogelijk inademen via de mond. Nadat ze beginnen in te ademen, moeten ze de kop van de inhalator indrukken om één puff vrij te geven.
5. De patiënten moeten hun adem zo lang mogelijk inhouden en dan de inhalator uit hun mond halen en traag uitademen. Ze mogen niet uitademen in de inhalator.

Om nog een puff te inhaleren, moeten de patiënten de inhalator verticaal houden voor ongeveer een halve minuut en dan stappen 2 tot 5 herhalen.

**BELANGRIJK:** De patiënten mogen stappen 2 tot 5 niet te snel uitvoeren.

Na gebruik moeten ze de inhalator afsluiten met de beschermkap en de dosisteller of dosisindicator nakijken.

Ze moeten het advies krijgen om een nieuwe inhalator te nemen wanneer de dosisteller of indicator op 20 staat. Ze moeten stoppen met het gebruik van de inhalator wanneer de teller 0 aangeeft, omdat de puffs die in het busje overblijven geen volledige dosis meer zouden vrijgeven.

Als er nevel te zien is na de inhalatie, ofwel uit de inhalator ofwel de mondhoeken, moet de procedure herhaald worden vanaf stap 2.

Voor patiënten met zwakke handen kan het makkelijker zijn om de inhalator met beide handen vast te houden. Daartoe moeten de wijsvingers boven op het busje gehouden worden en beide duimen op de onderkant van de inhalator.

De patiënten moeten hun mond spoelen of met water gorgelen of de tanden poetsen na de inhalatie (zie rubriek 4.4).

### Reiniging

De patiënten moeten het advies krijgen om de patiëntenbijsluiters aandachtig te lezen voor de reinigingsinstructies. Voor een normale reiniging van de inhalator moeten de patiënten de kap van het mondstuk halen en de binnen- en buitenkant van het mondstuk afvegen met een droge doek. **Ze mogen het busje niet uit de spuitkop halen en geen water of andere vloeistoffen gebruiken om het mondstuk te reinigen.**

Patiënten die moeilijkheden ondervinden om de verstuiwing van de aërosol te synchroniseren met het inademen, kunnen de AeroChamber Plus® voorzetkamer gebruiken. Ze moet van hun arts, apotheker of een verpleegkundig advies krijgen over het correcte gebruik en de verzorging van hun inhalator en voorzetkamer en hun techniek moet gecontroleerd worden op een optimale aflevering van het geïnhaleerde geneesmiddel in de longen. Dit kan bereikt worden door de patiënten de AeroChamber Plus® te laten gebruiken met één doorlopende trage en diepe ademhaling door de voorzetkamer, zonder enig uitstel tussen de aflevering van de puff en de inhalatie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Beclometasone/Formoterol EG (eventueel door monitoring) bij patiënten met hartritmestoornissen, vooral derdegraads atrioventriculair blok en tachyarritmie (versnelde en/of onregelmatige hartslag), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartaandoening, vooral acuut myocardinfarct, ischemische hartaandoening, congestief hartfalen, occlusieve vasculaire aandoeningen, vooral arteriosclerose, arteriële hypertensie en aneurysma. Voorzichtigheid is ook geboden bij de behandeling van patiënten met bekende of vermoede verlenging van de QTc-interval, zij het congenitaal of door geneesmiddelen geïnduceerd (QTc > 0,44 seconden). Formoterol zelf kan verlenging van het QTc-interval induceren.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Beclometasone/Formoterol EG wordt gebruikt bij patiënten met thyrotoxicose, diabetes mellitus, feochromocytoom en onbehandelde hypokaliëmie.

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van een therapie met bèta<sub>2</sub>-agonisten. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij ernstige astma omdat dit effect versterkt kan worden door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook versterkt worden door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is ook aanbevolen bij onstabiele astma wanneer de kans bestaat dat een aantal noodbronchodilatoren gebruikt worden. In zulke gevallen is het aanbevolen om de serumkaliumspiegel op te volgen.

De inhalatie van formoterol kan de suikerspiegel doen stijgen. Daarom moet de suikerspiegel nauwlettend worden opgevolgd bij patiënten met diabetes.

Als anesthesie met gehalogeneerde anesthetica gepland is, moet zeker gesteld worden dat Beclometasone/Formoterol EG niet wordt toegediend gedurende minstens 12 uur vóór het begin van de anesthesie omdat er een risico is op hartaritmie.

Net als met alle geïnhaleerde medicatie met corticosteroïden, is voorzichtigheid geboden bij toediening van Beclometasone/Formoterol EG aan patiënten met actieve of sluimerende longtuberculose, schimmel- en virusinfecties in de luchtwegen.

Het is raadzaam om de behandeling met Beclometasone/Formoterol EG niet plotseling te staken.

Als patiënten de behandeling ondoeltreffend vinden, moeten ze een arts raadplegen. Een toename in het gebruik van 'nood'-bronchusverwijders wijst op een verergering van de onderliggende aandoening en vraagt om herevaluatie van de astmathherapie. Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma- of COPD-controle kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan. Er moet dan overwogen worden of het nodig is om de corticosteroïdebehandeling op te schalen, hetzij door inhalatie, hetzij door orale behandeling, of een behandeling met antibiotica voor te schrijven indien een infectie wordt vermoed.

De patiënten mogen niet beginnen met Beclometasone/Formoterol EG tijdens een exacerbatie, of als ze een significante verergering of een acute verergering van astma ondervinden. Ernstige aan astma gerelateerde ongewenste voorvallen en exacerbaties kunnen zich voordoen tijdens de behandeling met Beclometasone/Formoterol EG. De patiënten moet worden verzocht om met de behandeling door te gaan, maar een arts te raadplegen indien ze na aanvang van de behandeling met Beclometasone/Formoterol EG de astmasymptomen niet onder controle krijgen of deze verergeren.

Net als bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van piepen en kortademigheid na de toediening. Dit moet direct worden behandeld met een snelwerkende bronchodilatator. De behandeling met Beclometasone/Formoterol EG moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt geëvalueerd en een alternatieve therapie moet zo nodig worden ingesteld.

Beclometasone/Formoterol EG mag niet gebruikt worden als eerste behandeling voor astma.

Patiënten moeten het advies krijgen om voor de behandeling van acute astma-aanvallen altijd hun snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben, hetzij Beclometasone/Formoterol EG (voor patiënten die Beclometasone/Formoterol EG gebruiken voor een onderhouds- en symptoombehandeling) of een aparte snelwerkende bronchodilatator (voor patiënten die Beclometasone/Formoterol EG enkel gebruiken voor onderhoudsbehandeling).

De patiënten moeten erop gewezen worden dat ze Beclometasone/Formoterol EG dagelijks zoals voorgeschreven moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben. De inhalaties met Beclometasone/Formoterol EG voor het verlichten van symptomen moeten gebruikt worden in geval van astmasymptomen, maar zijn niet geschikt voor standaard profylactisch gebruik, b.v. bij een inspanning. Daarvoor moet een afzonderlijke snelwerkende bronchodilatator overwogen worden.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis van Beclometasone/Formoterol EG geleidelijk af te bouwen. Bij de afbouw is regelmatig toezicht op de patiënten belangrijk. De laagste werkzame dosis van Beclometasone/Formoterol EG moet worden gebruikt (zie ook rubriek 4.2).

Systemische effecten kunnen optreden bij alle inhalatiecorticosteroiden, vooral bij hoge doses voorgeschreven voor lange periodes. De kans dat deze effecten optreden, is minder groot met inhalatie- dan met orale corticosteroiden. De mogelijke systemische effecten zijn: Cushing-syndroom, Cushing-achtige kenmerken, onderdrukking van de bijniere, afname van de botmineraaldichtheid, groeiachterstand bij kinderen en jongeren, cataract en glaucoom en in zeldzamere gevallen een reeks van psychologische of gedragseffecten waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen).

**Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig onderzocht wordt, en de dosis inhalatiecorticosteroiden wordt verlaagd tot de laagste dosis die nog werkzaam is om de astma onder controle te houden.**

Farmacokinetische gegevens na enkelvoudige toediening (zie rubriek 5.2) tonen aan dat door het gebruik van beclometasondipropionaat/formoterol met AeroChamber Plus<sup>TM</sup>-voorzetkamer de totale systemische blootstelling aan formoterol niet toeneemt en dat de systemische blootstelling aan beclometason-17-monopropionaat verlaagd wordt ten opzichte van het gebruik van de standaard inhalator alleen. De hoeveelheid onveranderd beclometasondipropionaat die de systemische circulatie vanuit de longen bereikt, neemt wel toe. Aangezien echter de totale systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat plus de actieve metaboliet niet verandert, wordt het risico op systemische effecten bij gebruik van beclometasondipropionaat/formoterol met genoemde voorzetkamer niet verhoogd.

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroiden kan tot bijniersuppressie en een acute bijniercrisis leiden. Kinderen jonger dan 16 jaar die hogere doses beclometasondipropionaat dan aanbevolen innemen of inhaleren kunnen een hoger risico lopen. Situaties die een acute bijniercrisis kunnen uitlokken zijn trauma's, operaties, infecties of een snelle dosisverlaging. Kenmerkend is dat de symptomen vaag zijn en kunnen bestaan uit anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verlaagd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en toevallen. Tijdens perioden van stress of bij electieve chirurgie dient aanvullende systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld naar Beclometasone/Formoterol EG, met name wanneer er redenen zijn om te veronderstellen dat de bijnierfunctie faalt als gevolg van een eerdere systemische steroïdbehandeling.

Patiënten die overstappen van een orale behandeling naar inhalatiecorticosteroiden kunnen nog een aanzienlijke tijd risico blijven lopen op een verstoorde bijnierreserve. Patiënten die in het verleden hoge doses nood-corticosteroiden vereist hebben of langdurig met hoge doses inhalatiecorticosteroiden zijn behandeld, kunnen dit risico ook lopen. Er moet steeds rekening gehouden worden met de kans op residuele functievermindering in nood- en electieve situaties die waarschijnlijk stress veroorzaken en dan moet er een adequate corticosteroïdbehandeling overwogen worden. De mate van bijnierachteruitgang kan vóór electieve procedures specialistisch advies vereisen.

Longontsteking bij patiënten met COPD

Een toename in de incidentie van longontsteking, ook longontsteking die een ziekenhuisopname vereist, werd waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroiden krijgen. Er zijn aanwijzingen voor een toegenomen risico op longontsteking met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken. Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor klasseverschillen tussen inhalatiecorticosteroidproducten wat betreft de mate van het risico op longontsteking. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van longontsteking bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlapping vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. De risicofactoren voor longontsteking bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage BMI en ernstige COPD.

Beclometasone/Formoterol EG bevat 7 mg alcohol (ethanol) bij elke puff, wat equivalent is aan 0,20 mg/kg per dosis van twee puffs. De hoeveelheid in twee puffs van dit geneesmiddel is equivalent aan minder dan 1 ml wijn of bier.

Deze kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen waarneembare effecten hebben.

De patiënten moeten het advies krijgen om de mond te spoelen of te gorgelen met water of de tanden te poetsen na inhalatie van de voorgeschreven dosis om het risico op een orofaryngeale candida-infectie te beperken.

### **Zichtstoornissen**

Zichtstoornissen kunnen gemeld worden bij systemisch en topisch corticosteroidgebruik. Wanneer een patiënt symptomen krijgt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, moet overwogen worden om de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van de mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR). Deze werden gemeld na systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Farmacokinetische interacties**

Beclometasondipropionaat ondergaat een zeer snel metabolisme via esterase-enzymen.

Beclometason is minder afhankelijk van metabolisme door CYP3A dan sommige andere corticosteroiden, en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers (bv. ritonavir, cobicistat) valt echter niet uit te sluiten, en daarom zijn voorzichtigheid en de gepaste opvolging aangeraden bij het gebruik van deze stoffen.

### **Farmacodynamische interacties**

Bèta-blokkers (ook oogdruppels) moeten vermeden worden bij astmapatiënten. Wanneer bètablokkers worden toegediend om dwingende redenen, zal het effect van formoterol verzwakt zijn of wegvallen.

Anderzijds kan gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen potentieel bijkomende effecten hebben. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer theofylline of andere bèta-adrenerge geneesmiddelen gelijktijdig met formoterol worden voorgeschreven.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica, monoamino-oxidaseremmers en tricyclische antidepressiva kunnen het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen.

Bovendien kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie voor bèta<sub>2</sub>-sympathicomimetica verstoren.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, ook stoffen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine, kan hypertensieve reacties precipiteren.

Er is een hoger risico op aritmie bij patiënten die gelijktijdige verdoving krijgen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een mogelijk hypokaliërend effect van bèta<sub>2</sub>-agonisten versterken (zie rubriek 4.4.). Hypokaliëmie kan de vatbaarheid voor aritmieën versterken bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

Beclometasone/Formoterol EG bevat een kleine hoeveelheid ethanol. Er is een theoretische mogelijkheid voor interactie bij bijzonder gevoelige patiënten die disulfiram of metronidazol gebruiken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er is geen ervaring met en ook geen aanwijzing over de veiligheid van het drijfgas norfluraan (HFA-134a) voor de zwangerschap of borstvoeding bij mensen. Studies naar het effect van norfluraan (HFA-134a) op het reproductief functioneren en de embryofetale ontwikkeling bij dieren hebben echter geen klinisch relevante bijwerkingen opgeleverd.

##### Zwangerschap

Er zijn geen relevante klinische gegevens over het gebruik van Beclometasone/Formoterol EG bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren met beclometasondipropionaat gecombineerd met formoterol heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor reproductietoxiciteit na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Vanwege de tocolytische effecten van bèta<sub>2</sub>-sympathicomimetica is bijzondere voorzichtigheid geboden bij de voorbereiding op de bevalling. Formoterol mag niet aanbevolen worden voor gebruik tijdens de zwangerschap en vooral aan het einde van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen ander (veiliger) alternatief is.

Beclometasone/Formoterol EG mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

##### Borstvoeding

Er zijn geen relevante klinische gegevens over het gebruik van Beclometasone/Formoterol EG tijdens de borstvoeding bij mensen.

Hoewel er geen gegevens uit dierenexperimenten beschikbaar zijn, kan redelijkerwijs aangenomen worden dat beclometasondipropionaat in de melk wordt uitgescheiden, net als andere corticosteroïden.

Hoewel het niet bekend is of formoterol in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden, werd het wel gedetecteerd in de melk van lacterende dieren.

Toediening van Beclometasone/Formoterol EG aan vrouwen die borstvoeding geven mag alleen overwogen worden als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Er moet een beslissing getroffen worden over stopzetting van de borstvoeding of van de behandeling met Beclometasone/Formoterol EG, na afweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind tegen die van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen. In experimenteel onderzoek bij ratten ging de aanwezigheid van hoge doses beclometasondipropionaat in de combinatie gepaard met een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid en embryotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

Beclometasone/Formoterol EG heeft geen of een zeer geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Aangezien Beclometasone/Formoterol EG beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat.dihydraat bevat, kunnen bijwerkingen van het type en met de ernst van beide stoffen verwacht worden. Er is geen incidentie van aanvullende ongewenste voorvallen na gelijktijdige toediening van beide stoffen. Bijwerkingen die geassocieerd werden met beclometasondipropionaat en formoterol toegediend als vaste combinatie (Beclometasone/Formoterol EG) en als afzonderlijke stoffen worden hieronder opgesomd in een lijst volgens systeem/orgaanklassen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden afgeleid uit klinische studies bij astmatische en COPD-patiënten.

| <b>Systeem/orgaanklassen</b>          | <b>Bijwerking</b>   | <b>Frequentie</b> |
|---------------------------------------|---|-------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Faryngitis, orale candidiasis, longontsteking*  | Vaak              |
|                                       | Griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, oesofageale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, gastro-enteritis, sinusitis, rinitis, | Soms              |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen    | Granulocytopenie  | Soms              |
|                                       | Trombocytopenie   | Zeer zelden       |
| Immuunsysteemaandoeningen             | Allergische dermatitis  | Soms              |
|                                       | Overgevoelighedsreacties, inclusief erytheem, oedeem aan de lippen, het gezicht, de   | Zeer zelden       |

|   |   |             |
|---|---|-------------|
|   | ogen en keelholte   |             |
| Endocriene aandoeningen                                   | Onderdrukking van de bijnier  | Zeer zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Hypokaliëmie, hyperglykemie   | Soms        |
| Psychische stoornissen                                    | Rusteloosheid   | Soms        |
|   | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, veranderingen in gedrag (overwegend bij kinderen)                 | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn   | Vaak        |
|   | Tremor, duizeligheid  | Soms        |
| Oogaandoeningen   | Glaucoom, cataract  | Zeer zelden |
|   | Troebel zicht (zie ook rubriek 4.4)   | Niet bekend |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | Otosalpingitis  | Soms        |
| Hartaandoeningen  | Palpataties, verlengd QTc-interval op het electrocardiogram, veranderingen in het electrocardiogram, tachycardie, tachyritmie, atriumfibrilleren* | Soms        |
|   | Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris  | Zelden      |
| Vaataandoeningen  | Hyperemie, opvliegers   | Soms        |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dysfonie  | Vaak        |
|   | Hoest, productieve hoest, keelirritatie, astma-aanval   | Soms        |
|   | Paradoxale bronchospasmen   | Zelden      |
|   | Dyspneu, exacerbatie van astma  | Zeer zelden |

|  |   |             |
|--|---|-------------|
| Maagdarmstelselaandoeningen                              | Diarree, droge mond, dyspepsie, dysfagie, branderig gevoel aan de lippen, misselijkheid, dysgeusie  | Soms        |
| Huid-<br>onderhuidaandoeningen en                        | Jeuk, uitslag, hyperhidrose, netelroos  | Soms        |
|  | Angio-oedeem  | Zelden      |
| Skeletspierstelsel- en<br>bindweefsel- en                | Spierspasmen, spierpijn   | Soms        |
|  | Groeiachterstand bij kinderen en jongeren tot 18 jaar   | Zeer zelden |
| Nier-<br>urine- en                                       | Nefritis  | Zelden      |
| Algemene aandoeningen en<br>toedieningsplaatsstoornissen | Perifeer oedeem   | Zeer zelden |
| Onderzoeken  | Verhoogde waarde voor C-reactief proteïne, verhoogd aantal bloedplaatjes, verhoogde waarde voor vrije vetzuren, verhoogde waarde voor bloedinsuline en bloedketonen; verlaagde waarde voor bloedcortisol* | Soms        |
|  | Verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk  | Zelden      |
|  | Verlaagde botdichtheid  | Zeer zelden |

\* In een pivotale klinische studie bij COPD-patiënten werd één gerelateerd niet-ernstig geval van longontsteking gemeld door één patiënt behandeld met beclometasondipropionaat/formoterol 100/6. Andere bijwerkingen waargenomen met beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 in klinische studies naar COPD waren: daling in bloedcortisol en atriumfibrilleren.

Net als met andere inhalatiebehandelingen, kunnen paradoxale bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bij de waargenomen bijwerkingen die meestal verband houden met formoterol waren er: hypokaliëmie, hoofdpijn, tremor, hartkloppingen, hoesten, spierspasmen en verlenging van QTc-interval.

Bijwerkingen die meestal gepaard gaan met de toediening van beclomethasondipropionaat zijn: orale schimmelinfecties, orale candidiasis, dysfonie, keelirritatie.

Dysfonie en candidiasis kunnen verlicht worden door te gorgelen of de mond te spoelen met water of de tanden te poetsen na gebruik van dit product. Symptomatische candidiasis kan behandeld

worden met topische antifungale middelen, waarbij de behandeling met Beclometasone/Formoterol EG wordt voortgezet.

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden (bv. beclometasondipropionaat) kunnen optreden, vooral bij toediening met hoge doses voorgeschreven voor langdurige periodes. Het kan dan gaan om onderdrukking van de bijnieren, afname van de botmineraaldichtheid, groeiachterstand bij kinderen en jongeren, cataract en glaucoom (zie ook rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties zoals uitslag, netelroos, jeuk, erytheem en oedeem van de ogen, het gezicht, de lippen en de keel kunnen ook optreden.

### **Pediatrische patiënten**

In een onderzoek van 12 weken bij adolescente astmapatiënten verschilde het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel met beclometasondipropionaat en formoterol niet van dat van beclomethasondipropionaat als monotherapie.

Een pediatrische experimentele toedieningsvorm van beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat 50/6 microgram per puff toegediend aan astmatische kinderen van 5-11 jaar over een behandelingsperiode van 12 weken, wees op een vergelijkbaar veiligheidsprofiel met dat van goedgekeurd formoterol en beclometasondipropionaat als afzonderlijk verkochte stoffen.

Dezelfde pediatrische formulering van Fostair 50/6 microgram, toegediend aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar, gedurende een periode van 2 weken toonde echter geen non-inferioriteit aan ten opzichte van de vrije combinatie van de in de handel verkrijgbare afzonderlijke middelen formoterol en beclometasondipropionaat wat betreft de groeisnelheid van de onderbenen.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

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

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

Geïnhaleerde doses beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 tot twaalf cumulatieve puffs (totaal aan beclometasondipropionaat 1200 microgram, formoterol 72 microgram) werden bestudeerd bij astmapatiënten. De cumulatieve behandelingen veroorzaakten geen afwijkende effecten op de vitale parameters, geen ernstige noch hevige ongewenste voorvallen werden waargenomen.

Overmatige doses formoterol kunnen leiden tot typische effecten voor bèta<sub>2</sub>-adrenerge agonisten: misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremor, slaperigheid, hartkloppingen, tachycardie, ventriculaire aritmie, verlenging van het QTc-interval, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

In geval van overdosering met formoterol zijn een ondersteunende en symptomatische behandeling geïndiceerd. Bij ernstige gevallen moet de patiënt in het ziekenhuis opgenomen worden. Gebruik van

cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers kan overwogen worden, maar alleen met extreme voorzichtigheid, omdat het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasmen kan opwekken. De serumkaliumspiegel moet opgevolgd worden.

Acute inhalatie van hogere doses beclometasondipropionaat dan aanbevolen kunnen leiden tot tijdelijke onderdrukking van de bijnierfunctie. Dit hoeft geen spoedeisende zorg te vereisen, omdat de bijnierfunctie in een paar dagen herstelt, zoals bevestigd door metingen van de plasmaspiegel van cortisol. Bij deze patiënten moet de behandeling worden voortgezet met een dosis die volstaat om astma onder controle te houden.

Chronische overdosering van geïnhaleerd beclometasondipropionaat: risico op onderdrukking van de bijnier (zie rubriek 4.4). Opvolging van de bijnierreserve kan vereist zijn. De behandeling moet worden voortgezet met een dosis die volstaat om astma onder controle te houden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen; Adrenergica, inhalantia

ATC-code: R03 AK08.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Beclometasone/Formoterol EG bevat beclometasondipropionaat en formoterol. Deze twee stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen. Net als bij andere inhalatiecombinaties van corticosteroïden en bèta<sub>2</sub>-agonisten zijn er additieve effecten wat de vermindering van astma-exacerbaties betreft.

#### ***Beclometasondipropionaat***

Beclometasondipropionaat toegediend in de aanbevolen doses via inhalatie heeft een anti-inflammatoire glucocorticoïdwerking in de longen, waardoor de symptomen en exacerbaties van astma afnemen, met minder bijwerkingen dan bij systemische toediening van corticosteroïden.

#### ***Formoterol***

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

## **ASTMA**

### Klinische werkzaamheid van beclometasondipropionaat/formoterol-onderhoudstherapie

In klinisch onderzoek bij volwassenen verbeterde de toevoeging van formoterol aan beclometasondipropionaat de astmasymptomen en de longfunctie en verminderde het de exacerbaties.

Bij een 24 weken durend onderzoek was het effect op de longfunctie van een geneesmiddel met beclometason en formoterol 100/6 HFA ten minste gelijk aan dat van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en groter dan dat van beclometasondipropionaat alleen.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid voor beclometasondipropionaat/formoterol onderhouds- en symptoombehandeling

In een 48 weken durende dubbelblinde studie met 1701 gerandomiseerde astmapatiënten werd de doeltreffendheid van beclometasondipropionaat/formoterol toegediend als onderhouds- (1 inhalatie tweemaal daags) en symptoombehandeling (tot een totaal van 8 puffs per dag) vergeleken met beclometasondipropionaat/formoterol toegediend als onderhoudsbehandeling (1 inhalatie tweemaal daags) met indien nodig salbutamol als noodmedicatie, bij volwassen patiënten met ongecontroleerde matige tot ernstige astma. De resultaten toonden aan dat beclometasondipropionaat/formoterol gebruikt als onderhouds- en symptoombehandeling een significante verlenging van de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie (\*) teweegbrengt in vergelijking met beclometasondipropionaat en formoterol gebruikt als onderhoudsbehandeling met indien nodig salbutamol ( $p < 0,001$  voor zowel de ITT- als de PP-populatie). Het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt/jaar was significant gereduceerd in de groep met onderhouds- en symptoombehandeling vergeleken met de groep met salbutamolbehandeling, respectievelijk 0,1476 t.o.v. 0,2239 (statistisch significante vermindering:  $p < 0,001$ ). Patiënten in de groep met beclometasondipropionaat/formoterol als onderhouds- en symptoombehandeling vertoonden een klinisch beduidende verbetering in astmacontrole. Het gemiddelde aantal inhalaties/dag van noodmedicatie en het aandeel van patiënten die noodmedicatie gebruikten, daalde op een vergelijkbare manier in beide groepen.

N.B.\*: ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verslechtering van astma die leidt tot een ziekenhuis- of spoedopname, of leidt tot de nood aan systemische steroïden gedurende meer dan 3 dagen.

In een andere klinische studie werd aangetoond dat een enkele dosis beclometasondipropionaat en formoterol 100/6  $\mu\text{g}$  leidt tot een snel bronchodilaterend effect en een snelle verlichting van dyspneusymptomen vergelijkbaar met die van salbutamol 200  $\mu\text{g}$ /dosis bij astmapatiënten wanneer gebruikgemaakt wordt van de metacholineprovocatietest om bronchoconstrictie te induceren.

### **Pediatrie patiënten**

In een 12 weken durende studie met adolescente astmapatiënten was beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 niet superieur aan monotherapie met beclometasondipropionaat, noch qua longfunctieparameters (primaire variabele: verandering ten opzichte van de beginwaarde van PEF voor toediening 's morgens), noch qua secundaire werkzaamheidsvariabelen, noch qua klinische resultaten.

Het bronchodilaterende effect van een enkelvoudige dosis pediatrie experimentele formulering van beclometasondipropionaat/formoterol met beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat 50/6 microgram per dosis, toegediend met de AeroChamber Plus aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar werd geëvalueerd ten opzichte van de vrije combinatie van in de handel verkrijgbaar beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat. Niet-inferioriteit van beclometasondipropionaat/formoterol 50/6 ten opzichte van de vrije combinatie werd aangetoond wat betreft het gemiddelde FEV<sub>1</sub>, geëvalueerd gedurende de 12 uur na de toediening 's ochtends, aangezien de onderste betrouwbaarheidsgrens van het 95%-BI van het aangepaste gemiddelde verschil -0,047 l bedroeg, wat meer was dan de vooraf geplande grens voor non-inferioriteit van -0,1 l.

Beclometasondipropionaat/formoterol pediatrische toedieningsvorm 50/6 microgram per puff, toegediend met de AeroChamber Plus aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar gedurende een behandelingsperiode van 12 weken, toonde geen superioriteit aan ten opzichte van monotherapie met beclometasondipropionaat en kon geen non-superioriteit aantonen ten opzichte van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat wat betreft de longfunctieparameter (primaire variabele: wijziging in FEV<sub>1</sub> 's ochtends vóór de dosis)

## **COPD**

In twee 48 weken durende studies werden de effecten op de longfunctie en het aantal exacerbaties (gedefinieerd als behandelingen met orale corticosteroïden, en/of antibioticakuren en/of hospitalisaties) geëvalueerd bij patiënten met ernstige COPD (30%<FEV<sub>1</sub>%<50%).

Eén pivotale studie toonde een significante verbetering aan van de longfunctie (primair eindpunt: verandering in FEV<sub>1</sub> vóór toediening) in vergelijking met formoterol na 12 weken behandeling (aangepast gemiddeld verschil tussen de vaste combinatie en formoterol: 69 ml) alsook bij elk ziekenhuisbezoek tijdens de hele behandelingsperiode (48 weken). De studie toonde aan dat het gemiddelde aantal exacerbaties per patiënt/jaar (aantal exacerbaties, co-primair eindpunt) statistisch significant lager is bij de vaste combinatie dan bij een formoterolbehandeling (aangepast gemiddeld percentage van 0,80 vergeleken met 1,12 in de formoterolgroep, aangepaste verhouding 0,72, p<0.001) gedurende een behandelingsperiode van 48 weken bij een totaal van 1199 patiënten met ernstige COPD. Bovendien verlengt de vaste combinatie beclomethasondipropionaat en formoterol statistisch significant de tijd tot de eerste exacerbatie in vergelijking met formoterol. De superioriteit van een geneesmiddel met beclomethasondipropionaat en formoterol tegenover formoterol werd ook bevestigd voor het aantal exacerbaties in subgroepen van patiënten die al dan niet tiotropiumbromide gelijktijdig innamen met medicatie (ongeveer 50% in elke behandelingsarm).

De andere pivotale studie, een gerandomiseerde studie met drie parallelle armen bij 718 patiënten, bevestigde de superioriteit van de vaste combinatie met beclomethasondipropionaat en formoterol t.o.v. een behandeling met formoterol op het vlak van een verandering in FEV<sub>1</sub> vóór toediening aan het einde van de behandeling (48 weken) en toonde een non-inferioriteit aan van de vaste combinatie met beclomethasondipropionaat en formoterol t.o.v. een vaste combinatie budesonide/formoterol voor dezelfde parameter.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De systemische blootstelling aan de werkzame bestanddelen beclometasondipropionaat en formoterol in de vaste combinatie werden vergeleken met de afzonderlijke componenten.

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie van beclomethasondipropionaat en formoterol (4 puffs van 100/6 microgram) of een enkelvoudige dosis beclometasondipropionaat CFK (4 puffs van 250 microgram) en formoterol HFA (4 puffs van 6 microgram), waren de AUC van de actieve metabooliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en de maximale plasmaconcentratie respectievelijk 35% en 19% lager voor de vaste combinatie dan voor de niet-extrafijne beclometasondipropionaat CFK-formulering, maar de absorptie verliep daarentegen sneller (0,5

versus 2 uur) bij de vaste combinatie, vergeleken met alleen niet-extrafijn beclometasondipropionaat CFK.

Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie na toediening van de vaste combinatie hetzelfde als bij de geïmproviseerde combinatie en was de systemische blootstelling na toediening van beclomethasondipropionaat/formoterol iets hoger dan bij de geïmproviseerde combinatie.

Er waren geen aanwijzingen voor farmacokinetische of farmacodynamische (systemische) interacties tussen beclometasondipropionaat en formoterol.

In een studie met gezonde vrijwilligers verhoogde het gebruik van de AeroChamber Plus™-voorzetkamer de longafzetting van beclometason-17-monopropionaat, de actieve metabooliet van beclometasondipropionaat, en van formoterol met respectievelijk 41 en 45% in vergelijking met het gebruik van de standaard inhalator. De totale systemische blootstelling bleef onveranderd voor formoterol, nam met 10% af voor beclometason-17-monopropionaat en nam toe voor onveranderd beclometasondipropionaat.

In een longafzettingsstudie, uitgevoerd bij stabiele COPD-patiënten, gezonde vrijwilligers en astmapatiënten, werd een afzetting van gemiddeld 33% van de nominale dosis in de longen van COPD-patiënten aangetoond t.o.v. 34% bij gezonde vrijwilligers en 31% bij astmapatiënten. De plasmablootstellingen aan beclometason-17-monopropionaat en formoterol waren vergelijkbaar voor de drie groepen tijdens de 24 uur na de inhalatie. De totale blootstelling aan beclometasondipropionaat was hoger bij COPD-patiënten dan bij astmapatiënten en gezonde vrijwilligers.

### **Pediatrie patiënten**

Beclomethasondipropionaat/formoterol was in een farmacokinetische studie niet bio-equivalent aan een vrije combinatie van extrafijn beclometasondipropionaat en formoterol toegediend aan astmatische adolescenten van 12 tot 17 jaar in één enkele dosis (4 puffs van 100/6 microgram). Dit resultaat was onafhankelijk van het gebruik van een voorzetkamer (Aerochamber Plus®).

Indien er geen voorzetkamer werd gebruikt, wijzen de beschikbare gegevens op een lagere piekplasmaconcentratie van de inhalatiecorticosteroïdecomponent van beclometasondipropionaat/formoterol dan met de vrije combinatie (puntschatting van de verhoudingen van aangepaste meetkundige gemiddelden voor C<sub>max</sub> van beclometason-17-monopropionaat [B17MP] 84,38%, 90% BI 70,22; 101,38).

Wanneer beclomethasondipropionaat en formoterolfumaraat werd gebruikt met de voorzetkamer, was de piekplasmaconcentratie van formoterol ongeveer 68% hoger dan met de vrije combinatie (puntschatting van de verhoudingen van aangepaste geometrische gemiddelden voor C<sub>max</sub> 168,41, 90% BI 138,2; 205,2). De klinische significantie van deze verschillen in geval van chronisch gebruik is niet bekend.

De totale systemische blootstelling aan formoterol (AUC<sub>0-t</sub>) was equivalent aan die van de vrije combinatie, ongeacht of de voorzetkamer werd gebruikt. Voor beclometason-17-monopropionaat werd uitsluitend equivalentie aangetoond wanneer er geen voorzetkamer werd gebruikt, terwijl het 90%-BI van AUC<sub>0-t</sub> iets buiten het equivalentie-interval viel wanneer er wel een voorzetkamer werd gebruikt (puntschatting van de verhoudingen van aangepaste meetkundige gemiddelden 89,63%, BI 79,93; 100,50).

Beclomethasondipropionaat en formoterol zonder voorzetkamer bij adolescenten leidde tot een lagere totale systemische blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) aan beclometason-17-monopropionaat of equivalent formoterol dan werd waargenomen bij volwassenen. Bovendien was de gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) voor beide stoffen lager bij adolescenten dan bij volwassenen.

In een farmacokinetisch onderzoek met een eenmalige dosis was beclomethasondipropionaat en formoterol in de pediatrie experimentele formulering 50/6 microgram per dosis toegediend met de AeroChamber Plus<sup>®</sup>, niet bio-equivalent aan een vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar. De onderzoeksresultaten duiden op een lagere  $AUC_{0-t}$  en piekplasmaconcentratie van de geïnhaleerde corticosteroïdencomponent van beclomethasondipropionaat/formoterol 50/6 ten opzichte van de vrije combinatie (puntschatting van de verhoudingen van aangepaste geometrische gemiddelden voor beclometason-17-monopropionaat  $AUC_{0-t}$ : 81%, 90% BI 69,7;94,8;  $C_{max}$ : 82%, 90% BI 70,1; 94,7). De totale systemische blootstelling aan formoterol ( $AUC_{0-t}$ ) was equivalent aan die van de vrije combinatie, terwijl de  $C_{max}$  iets lager was voor beclomethasondipropionaat/formoterol 50/6 dan voor de vrije combinatie (puntschatting van de verhoudingen van de aangepaste geometrische gemiddelden 92%, 90% BI 78;108).

## **Beclometasondipropionaat**

Beclometasondipropionaat is een prodrug met een zwakke bindingsaffiniteit voor de glucocorticoidreceptor, die via esterase-enzymen wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat. Deze metaboliet heeft een sterkere plaatselijke anti-inflammatoire werking dan de prodrug beclometasondipropionaat.

### Absorptie, distributie en biotransformatie

Geïnhaleerd beclometasondipropionaat wordt snel geabsorbeerd door de longen; 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 (36%) en gastro-intestinale absorptie van de ingeslikte dosis. De biologische beschikbaarheid van ingeslikt beclometasondipropionaat is echter verwaarloosbaar: de presystemische omzetting in beclometason-17-monopropionaat leidt ertoe dat 41% van de dosis als de actieve metaboliet wordt geabsorbeerd.

Bij benadering neemt de systemische blootstelling lineair toe met toenemende geïnhaleerde doses.

De absolute biologische beschikbaarheid is na inhalatie 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/uur), met een klein verdelingsvolume in de evenwichtstoestand voor beclometasondipropionaat (20 l) en een groter verdelingsvolume voor zijn actieve metaboliet (424 l)

De plasma-eiwitbinding is vrij hoog.

### Eliminatie

Beclometasondipropionaat wordt voornamelijk via de feces geëlimineerd als voornamelijk polaire metabolieten. De renale uitscheiding van beclometasondipropionaat en zijn metabolieten is

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

### Speciale populaties

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat werd niet bestudeerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie; omdat beclometasondipropionaat echter via esterase-enzymen in de darmvloeistof, het serum, de longen en de lever een zeer snel metabolisme ondergaat, waarbij de meer polaire producten beclometason-21-monopropionaat, beclometason-17-monopropionaat en beclometason worden gevormd, is het niet waarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van beclometasondipropionaat zal veranderen.

Aangezien beclometasondipropionaat noch zijn metabolieten in de urine werden gevonden, is bij patiënten met een nierfunctiestoornis geen verhoging van de systemische blootstelling te verwachten.

### **Formoterol**

#### Absorptie en distributie

Na inhalatie wordt formoterol geabsorbeerd uit zowel de long als het maagdarmkanaal. De fractie van een geïnhaleerde dosis die wordt ingeslikt na toediening met een afgemeten verstuiver, kan liggen tussen 60% en 90%. Minstens 65% van de doorgeslikte fractie wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De piekplasmaconcentratie van ongewijzigd geneesmiddel treedt op binnen 0,5 tot 1 uur na toediening. De plasma-eiwitbinding van formoterol is 61-64%, waarvan 34% aan albumine. Er was geen verzadiging van de binding in de concentratiespreiding bereikt met therapeutische doses. De eliminatiehalfwaardetijd bepaald na orale toediening is 2-3 uur. De absorptie van formoterol is lineair na inhalatie van 12 tot 96 µg formoterolfumaraat.

#### Biotransformatie

Formoterol wordt verregaand 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. De isozymen van cytochroom P450 CYP2D6, CYP2C19 en CYP2C9 zijn betrokken bij de O-demethylatie 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% 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 de terminale eliminatiehalfwaardetijd vastgelegd op 10 uur. 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 nierklaring van formoterol is 150 ml/min.

### Speciale populaties

Lever/nierfunctiestoornissen: de farmacokinetiek van formoterol werd niet bestudeerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie; aangezien formoterol echter voornamelijk geëlimineerd wordt via het levermetabolisme, kan er een verhoogde blootstelling verwacht worden bij patiënten met ernstige levercirrose.

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

De toxiciteit die in dierstudies werd waargenomen met eclometasondipropionaat en formoterol, in combinatie of afzonderlijk toegediend, bestond hoofdzakelijk uit effecten die samenhangen met versterkte farmacologische activiteit. Zij houden verband met de immunosuppressieve werking van beclometasondipropionaat en met de bekende cardiovasculaire effecten van formoterol die vooral bij honden duidelijk is. Na toediening van de combinatie werd noch een toename van de toxiciteit, noch het optreden van onverwachte bevindingen waargenomen.

Reproductiestudies bij ratten toonden dosisafhankelijke effecten. De combinatie ging gepaard met een verminderde vruchtbaarheid bij wijfjes en embryofetale toxiciteit. Het is bekend dat toediening van hoge doses corticosteroiden aan drachtige dieren afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt, waaronder een gespleten gehemelte en intra-uteriene groei-achterstand, en het is waarschijnlijk dat de effecten die met de combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden gezien te wijten zijn aan beclometasondipropionaat. Deze effecten werden alleen gezien bij hoge systemische blootstelling aan de actieve metaboliet van beclometason-17-monopropionaat (200 keer zo hoog als de verwachte plasmaspiegels bij patiënten). Daarnaast werd in dierstudies een toename van de dracht- en werpduur gezien, een effect dat is toe te schrijven aan de bekende tocolytische effecten van bèta-2-sympathicomimetica.

Deze effecten werden waargenomen wanneer de maternale plasmaspiegels van formoterol lager waren dan de spiegels die te verwachten zijn bij patiënten die met beclometasondipropionaat en formoterol 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 voorgestelde combinatie. Diergegevens die voor de individuele componenten werden gerapporteerd, wijzen echter niet op een potentieel carcinogeniteitsrisico bij mensen.

Preklinische gegevens met betrekking tot het CFK-vrije drijfgas norfluraan (HFA-134a) wijzen niet op een speciaal risico voor mensen, op basis van conventioneel onderzoek naar de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Norfluraan (HFA-134a)

Ethanol, watervrij

Zoutzuur, geconcentreerd

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Enkelvoudige verpakking van 120 doses of 180 doses:

Vóór aflevering aan de patiënt:

Bewaren in een koelkast (2-8°C) gedurende hoogstens 18 maanden.

Na aflevering:

Bewaren beneden 25°C gedurende hoogstens 3 maanden.

Dubbele en driedubbele verpakkingen van 120 of 180 doses:

**Vóór het eerste gebruik:** Bewaren in de koelkast (2-8°C).

**Na eerste gebruik:** Bewaren beneden 25°C (gedurende hoogstens 3 maanden).

Waarschuwing: De houder bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C. Het busje niet doorboren.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalatieoplossing bevindt zich onder druk in een aluminium houder, die verzegeld is met een doseerklap en in een wit polypropyleen kunststof aandrijfdeel is gestoken, dat een dosisteller (verpakking met 120 doses) of een dosisindicator (verpakking met 180 doses) en een mondstuk omvat en voorzien is van een roze kunststof beschermkap.

Elke verpakking bevat:

1 spuitbus (met 120 puffs) of

2 spuitbussen (elk met 120 puffs) of

3 spuitbussen (elk met 120 puffs) of

1 spuitbus (met 180 puffs)

3 spuitbussen (elk met 180 puffs)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Bijzondere voorzorgen voor verwijderen en andere instructies**

### ***Enkelvoudige verpakking met één busje met 120 doses of 180 doses***

#### Voor apotheken:

Vermeld de datum van aflevering aan de patiënt op het etiket op de verpakking en kleef het etiket op de inhalator.

Zorg dat er tussen de datum van uitlevering en de uiterste gebruiksdatum die op de verpakking is gedrukt een periode van ten minste 3 maanden zit.

### ***Dubbele of driedubbele verpakkingen met twee of drie busjes van 120 of 180 doses***

Vermeld de datum van eerste gebruik op het etiket op de verpakking en kleef het etiket op de inhalator. De inhalator mag niet meer gebruikt worden na 3 maanden na het eerste gebruik en nooit meer gebruikt na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na “EXP”.

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

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

EG (Eurogenerics) NV – Heizel Esplanade b22 – B-1020 Brussel

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

BE664181

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/04/2025

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025.