**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inuvair Nexthaler 200 microgram/6 microgram per inhalatie, inhalatiepoeder.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgemeten dosis van 10 mg inhalatiepoeder bevat:
200 microgram beclometasondipropionaat watervrij en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
Dit is equivalent aan een vrijgekomen dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 158,8 microgram beclometasondipropionaat watervrij en 4,9 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke afgemeten dosis bevat 9,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

De multidose inhalator bevat een wit of bijna wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Inuvair Nexthaler is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma bij patiënten die in aanmerking komen voor een combinatieproduct (inhalatiecorticosteroïde en langwerkende bèta-2-agonist):
- patiënten die niet goed onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en 'zo nodig' een kortwerkende inhalatie-bèta-2-agonist,
of
- patiënten die reeds onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende bèta-2-agonisten.
Inuvair Nexthaler is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

Opmerking: er zijn geen relevante klinische gegevens over het gebruik van Inuvair Nexthaler voor de behandeling van acute astma-aanvallen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

*Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:*
Tweemaal per dag twee inhalaties.
De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties.

Patiënten dienen regelmatig op controle te komen bij een arts, zodat de dosering van Inuvair Nexthaler optimaal blijft en enkel op medisch advies aangepast wordt. De dosis dient getitreerd te worden naar de laagste dosis waarop de symptomen effectief onder controle blijven. Indien de symptomen met de laagste aanbevolen dosering onder controle blijven, zou de volgende stap een behandeling met alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn.
Een lagere sterkte van de beclomethasondipropionaat component in dezelfde Nexthaler inhalator is beschikbaar voor 'step-down'-behandeling (Inuvair Nexthaler 100/6 microgram).
Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Inuvair Nexthaler te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

*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).

*Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:*
**Inuvair Nexthaler 200/6 microgram dient niet te worden gebruikt door 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 Nexthaler inhalator 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. Zie hieronder voor instructies voor het gebruik.

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

De patiënt dient te worden geïnstrueerd het beschermkapje alleen te openen 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 hun mond spoelen, met water gorgelen of hun 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 diegene van wie u hem gekregen hebt en haal een nieuwe.**

b. Algemene waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

c. Haal de inhalator **niet** uit het zakje als u niet van plan bent de inhalator direct te gebruiken.

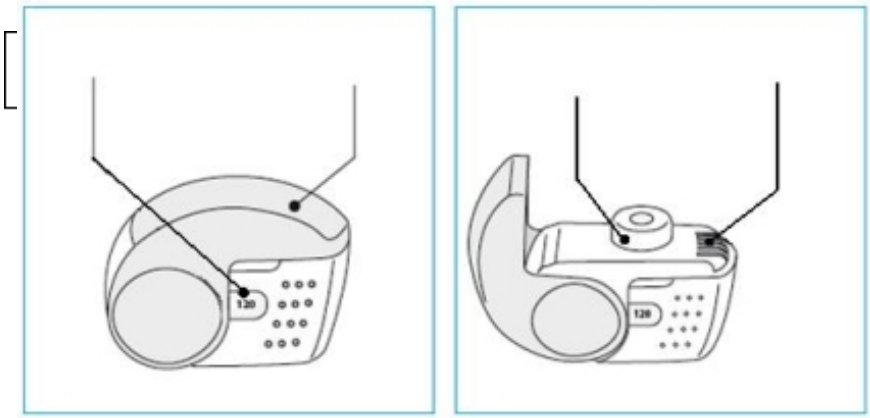
d. Gebruik de inhalator alleen zoals is aangegeven.

e. Open het beschermkapje niet totdat u een dosis moet innemen met de inhalator.

f. Als u uw inhalator niet gebruikt, bewaar hem dan op een propere en droge plek.

g. Probeer uw Nexthaler-inhalator **niet** uit elkaar te halen om wat voor reden dan ook.

c. Belangrijkste onderdelen van uw Nexthaler-inhalator



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

d. Voordat u een nieuwe Nexthaler-inhalator gebruikt

e. **Open het zakje en haal uw inhalator eruit.**

1. 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.

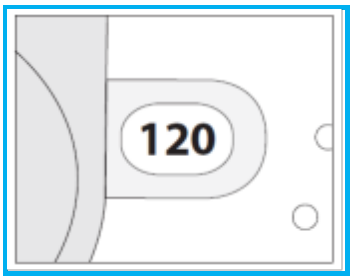
2. Gebruik het etiket op de doos om de datum op te schrijven waarop u het zakje opent.

f. **Bekijk uw inhalator goed.**

1. 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.

g. **Controleer het venster van de dosisteller. Als uw inhalator helemaal nieuw is, dan staat er "120" in het venster.**

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




## 5. HOE U UW NEXTHALER-INHALATOR MOET GEBRUIKEN

Als u niet zeker weet of u uw dosis correct ingenomen hebt, neem dan contact op met uw apotheker of arts.

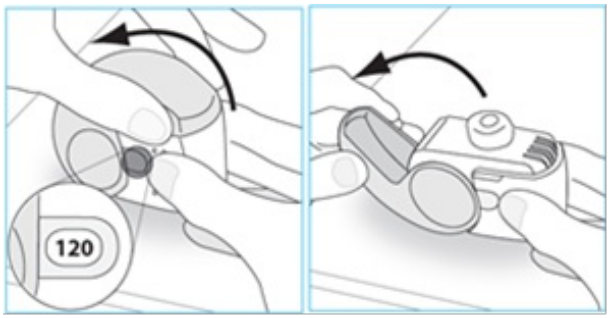
Als u niet zeker weet of de dosisteller met één dosis is gedaald na uw inhalatie, wacht dan tot uw volgende geplande dosis en neem deze zoals gebruikelijk. Neem geen extra dosis in.

**E.1. Openen**

1. Houd uw inhalator stevig rechtop vast.

2. Controleer het aantal resterende doses: elk getal tussen de “1” en “120” geeft aan dat er nog doses over zijn.
    1. 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.
    1. Adem **niet** uit via uw inhalator.

**E.2. Inhaleren**
**Indien mogelijk, in een rechtopstaande positie staan of zitten tijdens het inhaleren.**

1. Til uw inhalator op, breng hem naar uw mond en sluit uw lippen rondom het mondstuk.
    1. Bedek de luchtinlaat **niet** terwijl u uw inhalator vasthoudt.

    2. Inhaleer **niet** via de luchtinlaat.

2. Adem via uw mond snel en diep in.
    1. Het kan zijn dat u iets proeft wanneer u uw dosis inneemt.

    2. U hoort of voelt een klik wanneer u uw dosis inneemt.

    3. Inhaleer **niet** via uw neus.

    4. Haal uw inhalator **niet** van uw mond tijdens het inhaleren.



3. Haal uw inhalator van uw mond.

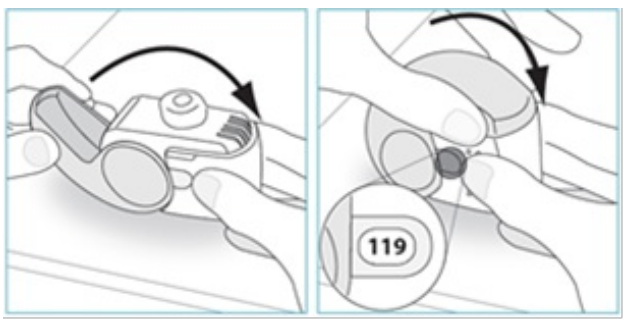
4. Houd gedurende 5 tot 10 seconden, of zolang als comfortabel is, uw adem in.

5. Adem langzaam uit.
    1. 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 t/m E.3.

## 6. REINIGEN

Het is normaal gesproken niet nodig uw inhalator proper te maken.

Zo nodig kunt u uw inhalator na gebruik schoonmaken met een droge doek of een zakdoekje.

Maak uw inhalator **niet** proper met water of andere vloeistoffen. Zorg dat uw inhalator droog blijft.

Bewaren en verwijderen

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt aanbevolen om de dosis geleidelijk af te bouwen indien 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 op de behandeling 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 mogelijks levensbedreigend zijn en de patiënt dient hierbij dringend een medische beoordeling te ondergaan. De behoefte om de corticosteroïdebehandeling uit te breiden, hetzij door inhalatie, hetzij door orale behandeling, of een behandeling met antibiotica op te starten indien een infectie wordt vermoed, dient overwogen te worden.
Patiënten dienen niet met Inuvair Nexthaler te beginnen tijdens een 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 moet worden verzocht om met de behandeling door te gaan, maar medisch advies in te winnen indien ze de astmasymptomen na aanvang van de Inuvair Nexthaler-behandeling niet onder controle krijgen of deze verergeren.
Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van een piepende ademhaling, hoesten en kortademigheid na de toediening. Dit dient onmiddellijk te worden behandeld met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. De behandeling met Inuvair Nexthaler dient onmiddellijk gestaakt te worden, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie ingesteld worden.

Inuvair Nexthaler dient niet als initiële behandeling voor 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 laagst effectieve dosis van Inuvair Nexthaler dient te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

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

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroïden 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 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. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dienen additionele systemische corticosteroïden overwogen te worden.

Bij patiënten die van orale op inhalatiecorticosteroïden overgaan, kunnen gedurende geruime tijd risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Patiënten die in het verleden hoge doses 'nood'-corticosteroïden hebben genomen of langdurig zijn behandeld met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, kunnen dit risico ook lopen. De kans op verminderde bijnierfunctie dient te allen tijde in gedachten te worden gehouden bij nood- en electieve situaties die stress veroorzaken en een geschikte corticosteroïdebehandeling moet overwogen worden. De mate van de verminderde bijnierfunctie kan voorafgaand aan electieve procedures 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 bijzondernderdegraads atrioventriculair blok en tachyaritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ischemische hartziekte, ernstig hartfalen, ernstige arteriële hypertensie en aneurysma.

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

Voorzichtigheid is tevens vereist wanneer Inuvair Nexthaler wordt gebruikt door patiënten met 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 worden versterkt door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die tot hypokaliëmie kunnen leiden, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid wordt tevens aanbevolen bij onstabiel astma, wanneer een aantal ‘nood’-bronchusverwijders gebruikt kunnen worden. Het is aan te raden om in dergelijke situaties de serumkaliumspiegel te controleren.

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

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

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

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

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

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

***Farmacokinetische interacties***
Beclometasondipropionaat ondergaat zeer snelle metabolisatie via esterase-enzymen.

Beclometason is minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroïden, 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 kunnen het effect van formoterol verzwakken of afremmen. Inuvair Nexthaler dient daarom niet samen met bètablokkers (waaronder oogdruppels) gegeven te worden, tenzij er dwingende redenen zijn.
Anderzijds kan concomitant gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen potentieel additieve effecten hebben. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer theofylline of andere bèta-adrenerge geneesmiddelen gelijktijdig met formoterol worden voorgeschreven.
Concomitante behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica (bijv. terfenadine), monoamino-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.
Concomitante behandeling met monoamino-oxidaseremmers, waaronder middelen met dezelfde eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties versneld teweegbrengen.
Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die concomitante anesthesie krijgen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.
Concomitante behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een eventueel hypokaliëmisch effect van bèta-2-agonisten versterken (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën versterken bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

***Zwangerschap***
Er zijn geen relevante klinische gegevens beschikbaar over het van Inuvair Nexthaler door 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 was reeds aangetoond dat hoge doses corticosteroïden, toegediend aan drachtige dieren, afwijkingen in de foetale ontwikkeling zoals gespleten gehemelte en intra-uteriene groeivertraging veroorzaken. Vanwege de tocolytische effecten van bèta-2-sympathicomimetische middelen dient in de aanloop tot de bevalling speciale voorzichtigheid te worden betracht.
Formoterol dient niet te worden aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen andere (veiligere) gevestigd alternatief bestaat.
Het toedienen van Inuvair Nexthaler mag enkel tijdens de zwangerschap overwogen worden indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

***Borstvoeding***
Er zijn geen relevante klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair Nexthaler bij vrouwen die borstvoeding geven.
Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn uit dierexperimenten, is het redelijk om aan te nemen dat beclometasondipropionaat evenals andere corticosteroïden in de melk wordt uitgescheiden.
Het is niet bekend of formoterol wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk, maar het is wel in de melk van zogende dieren aangetroffen.

Het toedienen van Inuvair Nexthaler aan vrouwen die borstvoeding geven mag enkel overwogen worden indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby versus het voordeel van de behandeling voor de moeder, dient een beslissing genomen te worden aangaande het stoppen van de borstvoeding of het stoppen/staken van de Inuvair Nexthaler therapie.

***Vruchtbaarheid***
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij mensen. In dierstudies met ratten, werden hoge doses beclometasondipropionaat in de vaste combinatie in verband gebracht 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 meest voorkomende bijwerking is tremor. In een 12 weken durend klinisch onderzoek met Inuvair Nexthaler 100/6 microgram werd tremor alleen waargenomen bij de hoogste doseringen (2 inhalaties tweemaal daags). Deze bijwerking trad het vaakst op aan het begin van de behandeling en was mild van aard. Er werd geen enkele patiënt uit de studie uitgesloten vanwege tremor.

Ervaring in klinische onderzoeken met astmapatiënten
De veiligheid van Inuvair Nexthaler 100/6 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 heeft betrekking op astmatische patiënten van 12 jaar en ouder, en is gebaseerd op de veiligheidsbevindingen van twee cruciale klinische studies waarin Inuvair Nexthaler 100/6 microgram gedurende een periode van 8-12 weken werd toegediend in de doseringen zoals aanbevolen in deze SKP. 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 inhalatiecorticosteroïden.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend als vaste combinatie (Inuvair Nexthaler) zijn hieronder weergegeven, gerangschikt per systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 en <1/10), soms (≥ 1/1.000 en <1/100), zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1.000) en zeer zelden (≤1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|---|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Nasofaryngitis | | Soms |
| | Orale candidiasis | | Soms |
| Voedings- en stof-wisselingsstoornissen | Hypertriglyceridaemie | | Soms |
| Psychische stoornissen | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) | | Onbekend |
| Oogaandoeningen | Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) | | Onbekend |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Tremor | | Vaak |
| | Hoofdpijn | | |

Soms

Hartaandoeningen

Tachycardie

Soms

Sinusbradycardie

Soms

Angina Pectoris

Soms

Myocardischemie

Soms

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen

Keelirritatie, astmatische exacerbatie

Soms

Dyspnoe

Soms

Orofaryngeale pijn

Soms

Dysfonie

Soms

Hoesten

Soms

Maagdarmstelsel-aandoeningen

Nausea

Soms

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen

Vermoeidheid

Soms

Geïrriteerdheid

Soms

Onderzoeken

Verlenging QT-interval op ECG

Soms

Verlaging van vrij cortisol in de urine

Soms

Verlaging van cortisol in het bloed

Soms

Verhoging van kalium in het bloed

Soms

Verhoging bloedglucose

Soms

Slechte r-top progressie op het ECG

Soms

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

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

Aanvullende bijwerkingen die niet zijn waargenomen in de klinische onderzoeken met Inuvair Nexthaler, maar die over het algemeen worden gerelateerd aan de inhalatie van beclometasondipropionaat zijn andere orale schimmelinfecties. Smaakveranderingen zijn soms gerapporteerd tijdens een behandeling met inhalatiecorticosteroïden.

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

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden (bijv. beclometasondipropionaat) kunnen optreden na toediening van hoge doses gedurende langere perioden. Deze effecten kunnen o.a. het syndroom van Cushing, Cushingoid kenmerken (o.a. vollemaansgezicht), bijniersuppressie, vermindering van de botmineraaldichtheid, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom (zie ook rubriek 4.4) omvatten.
Aanvullende bijwerkingen die niet zijn waargenomen bij klinische ervaringen met therapeutische doses Inuvair Nexthaler 100/6 microgram, maar die over het algemeen in verband worden gebracht met de toediening van bèta-2-agonisten zoals formoterol, zijn palpitaties, atriale fibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyaritmieën, mogelijk ernstige hypokaliëmie en verhoging/verlaging van de bloeddruk. Slapeloosheid, duizeligheid, rusteloosheid en angst werden af en toe gemeld tijdens behandeling met geïnhaleerd formoterol. Formoterol kan ook spierkrampen en myalgie veroorzaken.
Overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag, urticaria, pruritus, erytheem en oedeem van het oog, het gezicht, de lippen en de keel (angio-oedeem) zijn gerapporteerd.

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

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
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

**Luxemburg :**
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

4.9 Overdosering

De maximum aanbevolen dosis van Inuvair Nexthaler 200/6 is 2 inhalaties per keer. Vier cumulatieve doseringen van Inuvair Nexthaler 200/6 (totale enkelvoudige dosis beclometasondipropionaat 800 microgram, formoterol 24 microgram) zijn onderzocht bij astmapatiënten. De cumulatieve behandeling veroorzaakte geen afwijkende, klinisch relevante effecten op de vitale functies en er werden geen ernstige of zeer ernstige bijwerkingen waargenomen (zie ook rubriek 4.8)

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

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

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

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

Chronische overdosering van inhalatie-beclometasondipropionaat: gevaar voor bijniersuppressie (zie rubriek 4.4). Bewaking van de bijnierreserve kan nodig zijn. De behandeling dient te worden voortgezet met een dosis waarmee de astma onder controle wordt gehouden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen: Adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, excl. Anticholinergica.
**ATC-code: R03 AK08.**
Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten
Inuvair Nexthaler bevat beclometasondipropionaat en formoterol in een droogpoeder formulering, die een extrafijne aërosol afgeeft met een gemiddelde 'mass median aerodynamic diameter' (MMAD) van 1,4-1,7 micrometer en co-depositie van de twee werkzame bestanddelen. De aërosol-deeltjes van Inuvair Nexthaler zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die afgegeven worden door niet-extrafijne formuleringen.

Een depositie-studie met radio-actief gelabeld geneesmiddel bij volwassen astma-patiënten met Inuvair Nexthaler 100/6 microgram heeft aangetoond dat een groot deel van het geneesmiddel (42% van de nominale doses) wordt afgezet in de longen, met een homogene depositie door de gehele luchtwegen. Dit depositiepatroon ondersteunt het gebruik van een lage dosis corticosteroïd met verbeterde lokale farmacodynamische effecten, die equivalent bleken te zijn aan de overeenkomstige dosisaërosol.

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

***Beclometasondipropionaat***
Beclometasondipropionaat, in de aanbevolen doses via inhalatie toegediend, heeft een glucocorticoïde anti-inflammatoire werking 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-2-adrenerge agonist die relaxatie van de bronchiale gladde spieren veroorzaakt bij patiënten met reversiebele luchtwegobstructie. De bronchodilaterende effecten treden snel op, binnen 1-3 minuten na inhalatie, en houden na toediening 12 uur aan.

Klinische ervaring
De werkzaamheid van de twee bestanddelen van Inuvair Nexthaler inhalatiepoeder is onderzocht voor de lage sterkte (100 microgram/6 microgram) in drie aparte 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 gelijk 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 ($FEV_1$vóór dosistoediening). Er werd een klinisch significante verbetering waargenomen van de $FEV_1$ vóór dosistoediening bij 696 patiënten met matig tot ernstig symptomatisch astma na een behandelperiode van 3 maanden ten opzichte van de uitgangswaarden, bij toediening van 1 inhalatie tweemaal daags en 2 inhalaties tweemaal daags voor beide formuleringen. Er werd een gemiddelde toename van tenminste 250 ml waargenomen. Er was geen klinisch relevant verschil in de $FEV_1$ vóór dosistoediening tussen Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder en de dosisaërosol voor beide doseringen. Er werd een significante dosisrespons waargenomen voor de PEF-waarde in de ochtend. Er werd geen statistisch significant resultaat behaald voor de dosisrespons wat betreft de $FEV_1$ vóór dosistoediening. Metingen van de mate van astmacontrole, zoals scores voor astmasymptomen 's ochtends en 's avonds, en het percentage van het aantal symptoomvrije dagen verbeterden significant in de loop van de behandelperiode ten opzichte van de uitgangswaarden, meer bepaald voor de twee hoge doseringen van beide formuleringen.

In het tweede onderzoek was het primaire doel een evaluatie van de werkzaamheid van de langwerkende beta-2-agonist in Inuvair Nexthaler. In dit onderzoek werd bronchodilatatie aan het begin en tot 12 uur na toediening van enkelvoudige doses gemeten aan de hand van een reeks spirometrische evaluaties van de $FEV_1$ ($FEV_1$ AUC gedurende tenminste 80% van de werkzaamheidsduur van formoterol). In vergelijking met placebo, verbeterden Inuvair Nexthaler, één inhalatie en vier inhalaties van beide werkzame stoffen de $FEV_1$ $AUC_{0-12}$ significant. Beide doses van Inuvair Nexthaler-inhalatiepoeder waren niet-inferieur aan de corresponderende dosis van de dosisaërosol. Een statistisch significante dosisrespons werd waargenomen bij beide formuleringen tussen de lage en de hoge dosis.

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

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

In een dubbelblinde, 5-weg cross-over, placebo-gecontroleerde studie met 60 gedeeltelijk gecontroleerde of ongecontroleerde volwassen astmapatiënten, werd het bronhusverwijdende effect ($FEV_1$ $AUC_{0-12h}$ genormalisserd voor de tijd) van twee verschillende doseringen (1 of 4 inhalaties) van Inuvair Nexthaler 100/6 microgram en Inuvair Nexthaler 200/6 microgram, respectievelijk, of placebo onderzocht. Het genormaliseerde gemiddelde verschil (95% betrouwbaarheidsinterval) voor Inuvair Nexthaler 200/6 microgram t.o.v. Inuvair Nexthaler 100/6 microgram bedroeg 0,029 (-0,018; 0,076) L voor de lage formoterol dosering (1 inhalatie–6 µg) en 0,027 (-0,020; 0,073) L voor de hoge formoterol dosering (4 inhalaties–24 µg). De resultaten tonen aan dat de ondergrenzen van de tweezijdig 95% betrouwbaarheidsintervallen voor het genormaliseerde gemiddelde verschil tussen de behandelingen aanzienlijk boven de vooraf-gedefinieerde non-inferieuriteitsgrens (-0.12 L) van Inuvair Nexthaler 200/6 microgram lag t.o.v. de lagere sterkte wat betreft $FEV_1$ AUC $_{0-12\ h}$ genormaliseerd voor de tijd voor beide formoterol

doseringen (6 en 24 microgram).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

***Beclometasondipropionaat***
Beclometasondipropionaat is een prodrug met zwakke bindingsaffiniteit voor de glucocorticoïde-receptor, 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 door de longen geabsorbeerd; vóór de absorptie is er extensieve conversie naar zijn actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat via esterase-enzymen die in de meeste weefsels aanwezig zijn. De systemische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is het resultaat van absorptie in de longen en gastro-intestinale absorptie van de ingeslikte medicatie. De biologische beschikbaarheid van ingeslikt beclometasondipropionaat is echter verwaarloosbaar: de presystemische conversie naar beclometason-17-monopropionaat resulteert dat een deel van de dosis als de actieve metaboliet wordt geabsorbeerd.
Bij benadering is er een lineaire toename van de systemische blootstelling bij verhoging van de geïnhaleerde dosis.
De absolute biologische beschikbaarheid is na inhalatie via de dosisaërosol ongeveer 2% en 62% van de nominale dosis voor respectievelijk onveranderd beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.
Na intraveneuze toediening wordt de dispositie van beclometasondipropionaat en zijn actieve metaboliet gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (resp. 150 en 120 l/h), met een klein verdelingsvolume in 'steady state' voor beclometasondipropionaat (20 l) en een groter verdelingsvolume voor zijn actieve metaboliet (424 l). Metabole dispositie van beclometasonpropionaat (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 darmvloeistof, 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 gevonden, is bij patiënten met een nierfunctiestoornis geen verhoging van de systemische blootstelling te verwachten.

Lineariteit/non-lineariteit
Een klinische farmacologische studie werd uitgevoerd om de biologische beschikbaarhied via de longen en de totale systemische blootstelling van de twee componenten in de twee sterktes (Inuvair Nexthaler 100/6 microgram en Inuvair Nexthaler 200/6 microgram) te onderzoeken. Deze parameters werden gemeten na een enkelvoudige dosis (4 inhalaties) van elke formulatie, beide met en zonder aanwezigheid van actieve kool in het maagdarmkanaal. Het betrof een open-label, 6-weg cross-over studie met enkelvoudige dosering. Een totaal van 30 volwassen astma-patiënten met een $FEV_1 \geq 70\%$ van de voorspelde waarden werden ingesloten in de studie en behandeld met lage dagelijkse doseringen inhalatiecorticosteroïden (b.v. budesonide of equivalent daarvan ≤ 400 µg/dag) of lage doseringen van vaste combinaties van inhalatiecorticosteroïden/langwerkende bèta-2-agonisten. De biologische beschikbaarheid via de longen van B17MP was dosis proportioneel tussen de 200/6 en de goedgekeurde 100/6 sterkte zowel met als zonder aanwezigheid van actieve kool. De bioequivalentie van formoterol in termen van biologische beschikbaarheid via de longen en totale systemische beschikbaarheid werd in deze studie niet geheel aangetoond aangezien bij vergelijking van de twee sterktes het lagere 90% betrouwheidsinterval van $C_{max}$ en $AUC_t$ beneden de ondergrens van 80% voor bioequivalentie lag. Deze verminderde systemische beschikbaarheid (welke 20-14% in $C_{max}$ en $AUC_t$ bedraagt) geeft geen reden tot bezorgdheid over de veiligheid omdat er geen verschillen in systemische effecten (waaronder glucose, kalium en cardiovasculaire parameters) zijn waargenomen, hetgeen aantoont dat Inuvair Nexthaler 200/6 microgram ten minste zo veilig is als Inuvair Nexthaler 100/6 microgram. Wat betreft de longdepositie was het verschil voor $C_{max}$ en $AUC_t$ respectievelijk 20% en 22%. De equivalente bronchodilatoire effectiviteit van beide sterktes (100/6 microgram en 200/6 microgram) werd in een specifieke farmacodynamische studie aangetoond (zie rubriek 5.1).

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

Biotransformatie
Formoterol wordt grotendeels gemetaboliseerd en de belangrijkste route bestaat uit directe conjugatie aan de fenolische hydroxylgroep. Het glucuronzuurconjugaat is inactief. De tweede belangrijke route bestaat uit O-demethylering gevolgd door conjugatie aan de fenolische 2'-hydroxylgroep. De 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 metabolieten) en de rest in de feces. De renale klaring van formoterol is 150 ml/min.
Speciale populaties
Lever-/nierfunctiestoornissen: de farmacokinetiek van formoterol is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Echter, aangezien formoterol voornamelijk geëlimineerd wordt via het lever metabolisme, kan een verhoging van de blootstelling verwacht worden bij

patiënten met een ernstige levercirrose.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten)
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

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

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.
Haal de inhalator alleen vlak voor het eerste gebruik uit de folieverpakking.

Voor eerste opening van het beschermzakje:
Dit geneesmiddel hoeft niet bij een speciale temperatuur te worden bewaard.

Na eerste opening van het beschermzakje:
Niet bewaren boven 25°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat 1, 2 of 3 Nexthaler-inhalatoren die elk 120 inhalaties afgeven. Elke inhalator is verpakt in een door hitte-verzegeld beschermzakje (folieverpakking) dat is gemaakt van PET/Al/PE (polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen) of PA/Al/PE (polyamide/aluminium/polyethyleen). Alle genoemde verpakkingsgrootten worden niet noodzakelijk in de handel gebracht.

Inuvair Nexthaler is een multidose inhalator. De inhalator bestaat uit een poederreservoir met een venster dat het aantal resterende doses weergeeft, en een integraal beschermkapje. Bij het openen van het beschermkapje, dat tevens het doseringsmechanisme activeert, verschijnt het mondstuk waardoor het poeder wordt geïnhaleerd. Het poederreservoir en het mondstuk zijn gemaakt van acrylonitril-butadieen-styreen, en het beschermkapje is gemaakt van polypropyleen.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
België

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

BE483040

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

Eerste verlening van de vergunning: 20/11/2015
Datum van laatste verlenging: 27/05/2020

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021