SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inuvair 100/6 microgram / dosis, aërosol, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis (vanaf de doseerklep) bevat:
100 microgram beclometasondipropionaat en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit is equivalent aan een vrijkomende dosis (vanaf het aandrijfdeel) van 84,6 microgram beclometasondipropionaat en 5,0 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing.
Kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma
Inuvair 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 snelwerkende inhalatie-bèta-2-agonist, of
- patiënten die reeds goed onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende bèta-2-agonisten.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Inuvair is bestemd voor gebruik per inhalatie.

Dosering

ASTMA
Inuvair is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de componenten van Inuvair is individueel en dient op de ernst van de ziekte te worden afgestemd. Hiermee dient niet alleen bij de start van een behandeling met een combinatieproduct rekening te worden gehouden, maar ook wanneer de dosis wordt bijgesteld. Indien een individuele patiënt een combinatie van doses nodig heeft die anders is dan de doses die in de combinatie-inhalator beschikbaar zijn, dienen adequate doses bèta-2-agonisten en/of corticosteroïden via individuele inhalatoren te worden voorgeschreven.
Het beclometasondipropionaat dat in Inuvair zit, wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootteverdeling, wat tot een sterker effect leidt dan bij formuleringen van beclometasondipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometasondipropionaat extrafijn in Inuvair komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van Inuvair behoort daarom lager te 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 op Inuvair. De dosis beclometasondipropionaat moet lager zijn en aan de individuele behoefte van de patiënt worden aangepast.

Er zijn twee behandelingsmogelijkheden:

A. Onderhoudsbehandeling: Inuvair wordt gebruikt voor regelmatige onderhoudsbehandeling met een aparte snelwerkende bronchodilator als noodmedicatie.

B. Onderhouds- en symptoombehandeling: Inuvair wordt gebruikt voor regelmatige onderhoudsbehandeling en wanneer nodig in geval van astma symptomen.

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

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:
Tweemaal daags één of twee inhalaties.
De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties.

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

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

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

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

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:
De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt tweemaal daags één inhalatie (één inhalatie 's morgens en één inhalatie 's avonds).

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

De maximale dagelijkse dosis is 8 inhalaties.

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

Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder 18 jaar:

De veiligheid en werkzaamheid van Inuvair bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens met Inuvair bij kinderen tussen 5 en 11 jaar en adolescenten tussen de 12 en 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De patiënten moeten regelmatig door een arts worden herbeoordeeld, opdat de Inuvair-dosering optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt aangepast. De dosis dient te worden getitreerd naar de laagste dosis waarmee de symptomen effectief onder controle blijven. Indien de symptomen met de laagst aanbevolen dosis onder controle blijven, zou de volgende stap een proef met alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn.
De patiënten dient te worden geadviseerd elke dag Inuvair te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

COPD

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:
Twee inhalaties tweemaal daags.

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 bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op de juiste wijze wordt toegediend, dient een arts of andere medische zorgverlener de patiënt het correcte gebruik van de inhalator te tonen. Correct gebruik van de dosis-aerosol is van essentieel belang wil de behandeling succesvol zijn. De patiënt dient te worden geadviseerd om de patiëntenbijsluiter zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiter staan.

Inuvair is voorzien van een teller op de achterkant van de inhalator die aangeeft hoeveel doses er overblijven. Voor de 120 doses presentatie wordt telkens wanneer de patiënt op de houder drukt een dosis van het geneesmiddel vrijgegeven en telt de dosisteller met 1 dosis af. Voor de 180 doses presentatie verdraait de dosisindicator met een kleine hoeveelheid telkens wanneer de patiënt op de houder drukt en wordt het aantal resterende doses weergegeven in intervallen van 20. Patiënten dienen geadviseerd te worden de inhalator niet te laten vallen, omdat dit ervoor kan zorgen dat de dosisteller aftelt.

Testen van de inhalator
Voordat de inhalator de eerste keer wordt gebruikt of indien de inhalator 14 dagen of langer niet is gebruikt, dient de patiënt één dosis in de lucht te spuiten om zich ervan te verzekeren dat de inhalator correct werkt. Nadat de inhalator voor de eerste keer getest werd, moet de teller 120 of 180 aangeven.
Indien mogelijk dienen de patiënten te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit hun inhalator.

Gebruik van de inhalator

1. Patiënten dienen het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen en te controleren of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil of andere vreemde voorwerpen.
2. Patiënten dienen zo langzaam en diep mogelijk uit te ademen.
3. Patiënten dienen de houder verticaal te houden met het grote deel van de houder naar boven gericht en de lippen om het mondstuk te plaatsen zonder op het mondstuk te bijten.
4. Patiënten dienen tegelijkertijd langzaam en diep door de mond in te ademen. Nadat ze begonnen zijn met inademen, moeten ze op de bovenkant van de inhalator drukken om een dosis af te geven.
5. Patiënten dienende adem zolang mogelijk in te houden, en tot slot de inhalator uit de mond te halen en langzaam uit te ademen. Patiënten dienen niet in de inhalator uit te ademen.

Om nog een dosis in te nemen, dienen patiënten de inhalator gedurende ongeveer een halve minuut in verticale positie te houden en stap 2 tot en met 5 te herhalen.
BELANGRIJK: patiënten dienen stap 2 tot en met 5 niet te snel uitvoeren.

Na gebruik dienen patiënten de inhalator met de beschermkap af te sluiten en de dosisteller te controleren.
Patiënten dienen geadviseerd te worden een nieuwe inhalator te halen wanneer de dosisteller of dosisindicator het getal 20 aangeeft. Ze moeten stoppen met het gebruik van de inhalator wanneer de teller op 0 staat, omdat de resterende hoeveelheid in het toestel mogelijks niet voldoende is om een volledige dosis af te geven.

Indien na de inhalatie nevel verschijnt, ofwel uit de inhalator ofwel uit de mondhoeken, dient de procedure vanaf stap 2 te worden herhaald.

Voor patiënten met weinig kracht in de handen kan het gemakkelijker zijn om de inhalator met beide handen vast te houden. Daarbij moeten de wijsvingers boven op de houder van de inhalator worden geplaatst en beide duimen aan de onderkant van de inhalator.

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

Reinigen
De patiënten moet worden geadviseerd de patiëntenbijsluiter zorgvuldig te lezen voor de reinigingsinstructies. Voor regelmatige reiniging van de inhalator dient het beschermkapje van het mondstuk te worden verwijderd en de buiten- en binnenkant van het mondstuk met een droge doek te worden schoongewreven. Ze mogen de houder niet uit het aandrijfdeel verwijderen en geen water of andere vloeistof gebruiken om het mondstuk te reinigen.

Patiënten die moeite ondervinden om een dosis af te geven en gelijktijdig in te ademen, kunnen een AeroChamber Plus™ voorzetkamer gebruiken. Zij dienen door hun arts, apotheker of een verpleegkundige geïnstrueerd te worden over het juiste gebruik van de inhalator en voorzetkamer en hun inhalatietechniek dient gecontroleerd te worden om een optimale depositie van de geïnhaleerde medicijnen in de longen te waarborgen. Dit kan door

patiënten die de Aerochamber gebruiken gerealiseerd worden, door zonder onderbreking, één keer langzaam en diep in te ademen door de voorzetkamer, zonder enige vertraging tussen dosisafgifte en inhalatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor beclometasondipropionaat, formoterolfumaraatdihydraat of voor één van de hulpstoffen vermeld in sectie 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Inuvair dient met voorzichtigheid (eventueel onder controle) te worden gebruikt bij patiënten met cardiale aritmieën, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyaritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte, met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen, occlusieve vaatziekten, met name arteriosclerose, arteriële hypertensie en aneurysma.

Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, hetzij congenitaal, hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen (QTc > 0,44 seconden). Formoterol kan ook zelf een verlenging van het QTc-interval teweegbrengen.

Voorzichtigheid is tevens vereist wanneer Inuvair 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 concomitante 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 kan worden gebruikt. Aanbevolen wordt om in dergelijke situaties de serumkaliumspiegel te controleren.

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

Indien anesthesie met gehalogeneerde anesthetica wordt gepland, dient te worden gewaarborgd dat Inuvair niet wordt toegediend gedurende ten minste 12 uur voor aanvang van de anesthesie, vanwege het risico op cardiale aritmieën.

Zoals voor alle inhalatiegeneesmiddelen geldt die corticosteroïden bevatten, dient Inuvair met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel- en virusinfecties van de luchtwegen.

Aanbevolen wordt om de behandeling met Inuvair niet abrupt te staken.
Indien patiënten de behandeling niet effectief vinden, moeten ze medische hulp vragen. Verhoging van het gebruik van ‘nood’-bronchusverwijders wijst op een verergering van de onderliggende aandoening en vraagt om herbeoordeling van de astmatherapie. Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma- of COPD-controle kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan. Overwogen dient te worden of het nodig is om de corticosteroïde behandeling uit te breiden, hetzij door inhalatie, hetzij door orale behandeling, of een behandeling met antibiotica voor te schrijven indien een infectie wordt vermoed.
Patiënten dienen niet met Inuvair te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Inuvair kunnen ernstige astmagerelateerde 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-behandeling niet onder controle krijgen of deze verergeren.
Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van piepen en kortademigheid na de toediening. Dit dient direct te worden behandeld met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. Er moet onmiddellijk met Inuvair worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Inuvair dient niet als eerste behandeling voor astma te worden gebruikt.
Patiënten moeten geadviseerd worden om voor de behandeling van acute astma-aanvallen altijd hun snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben, hetzij Inuvair (voor patiënten die Inuvair gebruiken voor onderhouds- en symptoombehandeling) of een aparte snelwerkende bronchodilator (voor patiënten die Inuvair enkel gebruiken voor onderhoudsbehandeling).

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

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

Systemische effecten kunnen met elke inhalatiecorticosteroïde optreden, met name indien gedurende lange tijd hoge doses worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden is met inhalatiecorticosteroïden veel minder groot dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn: het syndroom van Cushing, gezichtskenmerken van het syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoomen minder vaak een reeks van psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen).

Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig opnieuw wordt beoordeeld en dat de dosis van de inhalatiecorticosteroïde wordt verlaagd tot de laagste dosis waarmee het astma effectief onder controle blijft.

Farmacokinetische gegevens na enkelvoudige toediening (zie sectie 5.2) tonen aan dat door het gebruik van Inuvair met AeroChamber Plus™ 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 dat de systemische circulatie vanuit de longen bereikt neemt toe. Echter, aangezien de totale systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat plus de actieve metaboliet niet verandert, wordt het risico op systemische effecten bij gebruik van Inuvair met genoemde voorzetkamer niet verhoogd.

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroïden kan tot bijniersuppressie en een acute bijniercrisis leiden. Met name kinderen jonger dan 16 jaar die beclometasondipropionaat innemen/inhaleren in hogere dan de aanbevolen doses 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, verlaagd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en insulten. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.
Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgezet op Inuvair-therapie, met name indien er redenen zijn om te veronderstellen dat de bijnierfunctie vanwege eerdere systemische steroïdebehandeling beschadigd is.

Bij patiënten die van orale op inhalatiecorticosteroïden overgaan, kan behoorlijk lang risico op een verminderde bijnierreserve blijven bestaan. Patiënten die in het verleden hoge doses 'nood'-corticosteroïden nodig hebben gehad of langdurig met hoge doses inhalatiecorticosteroïden zijn behandeld, kunnen dit risico ook lopen. De kans op residuale functievermindering dient te allen tijde in gedachten te worden gehouden in nood- en electieve situaties die waarschijnlijk stress veroorzaken en adequate corticosteroïdebehandeling moet worden overwogen. De mate van bijnierverslechtering kan voorafgaand aan electieve procedures specialistisch advies vereisen.

Pneumonie bij patiënten met COPD
Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.
Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.
Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.
Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

Patiënten moeten er van in kennis worden gesteld dat Inuvair een kleine hoeveelheid ethanol bevat (ongeveer 7 mg per dosis); in normale doses is de hoeveelheid ethanol echter verwaarloosbaar en vormt zij geen risico voor de patiënt.
De patiënten moet 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 candida-infectie zo klein mogelijk te maken.

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 een zeer snel metabolisme 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 (waaronder oogdruppels) dienen bij astmatische patiënten te worden vermeden. Indien bètablokkers om dwingende redenen worden toegediend, zal het effect van formoterol afnemen of verdwijnen.
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, 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.
Inuvair bevat een kleine hoeveelheid alcohol. Theoretisch is een interactie mogelijk bij bijzonder gevoelige patiënten die disulfiram of metronidazol gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is nog geen ervaring met gebruik van het drijfgas HFA-134 bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en de veiligheid ervan in deze omstandigheden is nog niet bewezen. Dierproeven hebben echter geen klinisch relevante bijwerkingen aangetoond op de voortplantingsfunctie en de embryofoetale ontwikkeling.

Zwangerschap

Er zijn geen relevante klinische gegevens met betrekking tot het gebruik van Inuvair door zwangere vrouwen. Dierstudies waarin de combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werd gebruikt, wezen op reproductietoxiciteit na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). 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 met name aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen andere (veiligere) gevestigde behandelingsmogelijkheid bestaat.

Inuvair dient tijdens de zwangerschap slechts te worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Er zijn geen relevante klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Inuvair 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 moedermelk, maar het is wel in de melk van zogende dieren aangetroffen. Aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen Inuvair voor te schrijven als de verwachte voordelen opwegen tegen de nadelen.

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

Het is onwaarschijnlijk dat Inuvair enig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Omdat Inuvair beclometasondipropionaat en formoterolfumaraatdihydraat bevat, kunnen het type en de ernst van de bijwerkingen die aan elk van beide verbindingen zijn gerelateerd, worden verwacht. Additionele bijwerkingen na gelijktijdige toediening van de twee verbindingen komen niet voor. De bijwerkingen die verband houden met beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend als vaste combinatie (Inuvair) en afzonderlijk toegediend, worden hieronder vermeld, ingedeeld naar 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 < 1/1.000) en zeer zelden (≤1/10.000).

Vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn afkomstig van gegevens uit klinische studies bij astma- en COPD-patiënten.

	Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis, orale candidose, pneumonie* (bij COPD-patiënten)		Vaak

Influenza, orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, oesofageale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, gastro-enteritis, sinusitis, rinitis

Soms

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen

Granulocytopenie

Soms

Trombocytopenie	Zeer zelden

Immuunsysteem-aandoeningen

Allergische dermatitis

Soms

Overgevoeligheidsreacties, waaronder erytheem, oedeem van lippen, gelaat, ogen en farynx	Zeer zelden

Endocriene aandoeningen

Bijniersuppressie

Zeer zelden

Voedings- en stofwisselingsstoor-nissen	Hypokaliëmie, hyperglykemie	Soms

Psychische stoornissen

Rusteloosheid

Soms

Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)

Onbekend

Zenuwstelsel-aandoeningen

Hoofdpijn

Vaak

Tremor, duizeligheid

Soms

Oogaandoeningen

Glaucoom, cataract

Zeer zelden

Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)

Onbekend

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Otosalpingitis

Soms

Hartaandoeningen

Palpitaties, verlenging van gecorrigeerd QT-interval op ECG, verandering ECG, tachycardie, tachyaritmie, voorkamerfibrillatie*

Soms

Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris

Zelden

Bloedvat-aandoeningen

Hyperemie, flushing

Soms

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen

Dysfonie

Vaak

Hoesten, productieve hoest, keelirritatie, astmatische crisis

Soms

Paradoxale bronchospasmen

Zelden

Dyspnoe, exacerbatie van astma

Zeer zelden

Maagdarmstelsel-aandoeningen

Diarree, droge mond, dyspepsie, dysfagie, brandend gevoel van lippen, nausea, dysgeusie

Soms

Huid- en onderhuid-aandoeningen

Pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria

Soms

Angio-oedeem

Zelden

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Spierspasmen, myalgie

Soms

Groeiretardatie bij kinderen en adolescenten

Zeer zelden

Nier- en urineweg-aandoeningen

Nefritis

Zelden

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen

Perifeer oedeem

Zeer zelden

Onderzoeken

Verhoging C-reactieve proteïne, verhoogde bloedplaatjestelling, toename vrije vetzuren, verhoging bloedinsuline, verhoging bloedketonlichamen, verlaagde bloedcortisolspiegel*

Soms

Verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk

Zelden

Verminderde botdichtheid

Zeer zelden

*In een pivotale klinische studie bij COPD-patiënten, werd één gerelateerd niet ernstig geval van pneumonie gemeld bij een patiënt behandeld met Inuvair. Andere waargenomen bijwerkingen met Inuvair bij COPD klinische studies waren: verlaagde bloedcortisolspiegel en voorkamerfibrillatie.

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik').

Van de waargenomen bijwerkingen worden de volgende typisch met formoterol geassocieerd:
hypokaliëmie, hoofdpijn, tremor, palpitaties, hoesten, spierspasmen en verlenging van het QTc-interval.
Bijwerkingen die typisch samenhangen met de toediening van beclometasondipropionaat, zijn:
orale schimmelinfecties, orale candidiasis, dysfonie, keelirritatie.
Dysfonie en candidiasis kunnen worden verlicht door na gebruik van het product met water te gorgelen, de mond met water te spoelen of de tanden te poetsen. Symptomatische candidiasis kan worden behandeld met lokale antimycotica, terwijl de behandeling met Inuvair wordt gecontinueerd.
Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden (bijv. beclometasondipropionaat) kunnen vooral optreden wanneer ze voor langere perioden in hoge doses worden voorgeschreven. Dit kunnen effecten zijn zoals bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom (zie ook rubriek 4.4).
Overgevoeligheidsreacties waaronder uitslag, urticaria pruritus, erytheem en zwelling van ogen, gezicht, lippen en keel kunnen ook voorkomen.

Pediatrische patiënten
In een 12 weken durende studie met adolescente astmapatiënten verschilde het veiligheidsprofiel van Inuvair niet met dat van beclometasondipropionaat monotherapie. Een pediatrische experimentele formulering van Inuvair met beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat 50/6 microgram per dosis, toegediend aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar, gedurende een behandelingsperiode van 12 weken, vertoonde een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met de goedgekeurde, in de handel verkrijgbare afzonderlijke middelen formoterol en beclometasondipropionaat.
Dezelfde pediatrische formulering van Inuvair 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Bij astmapatiënten zijn inhalatiedoses van Inuvair tot twaalf cumulatieve doses (in totaal 1200 microgram beclometasondipropionaat, 72 microgram formoterol) onderzocht. De cumulatieve behandelingen veroorzaakten geen abnormaal effect op de vitale functies en er werden ook geen ernstige of hevige 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 worden overwogen, maar uitsluitend met inachtneming van extreme voorzichtigheid, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasmen kan uitlokken. Het serumkalium dient te worden bewaakt.

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 is geverifieerd door metingen van het plasmacortisol. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden voortgezet in een dosis 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, Middelen voor inhalatie.
ATC-code: R03 AK08.
Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten
Inuvair bevat beclometasondipropionaat en formoterol. Deze twee actieve stoffen hebben een verschillend werkingsmechanisme. Evenals bij andere inhalatiecombinaties van corticosteroïden en bèta-2-agonisten zijn er additieve effecten wat de vermindering van astma-exacerbaties betreft.
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 a selectieve bèta-2-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 doeltreffendheid voor Inuvair onderhoudsbehandeling
Bij klinische trials bij volwassenen leidde toevoeging van formoterol aan beclometasondipropionaat tot een verbetering van de astmasymptomen en longfunctie en een vermindering van de exacerbaties.
Bij een 24 weken durend onderzoek was het effect van Inuvair op de longfunctie ten minste gelijk aan dat van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en groter dan dat van beclometasondipropionaat alleen.

Klinische doeltreffendheid voor Inuvair onderhouds- en symptoombehandeling
In een 48-weken durende dubbelblinde studie met 1701 gerandomiseerde astmapatiënten, werd de doeltreffendheid van Inuvair toegediend als onderhouds- (1 inhalatie tweemaal daags) en symptoombehandeling (tot een totaal van 8 inhalaties per dag) vergeleken met Inuvair toegediend als onderhoudsbehandeling (1 inhalatie tweemaal daags) met indien nodig salbutamol als noodmedicatie, bij volwassen patiënten met ongecontroleerd matig tot ernstig astma. De resultaten toonden aan dat Inuvair gebruikt als onderhouds- en symptoombehandeling een significante verlenging van de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie (*) teweegbrengt in vergelijking met Inuvair gebruikt als onderhoudsbehandeling met indien nodig salbutamol als noodmedicatie (p <0,001 voor beide ITT en PP populatie). Het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt/jaar was significant gereduceerd in de onderhouds- en symptoombehandelingsgroep vergeleken met salbutamol behandelingsgroep: respectievelijk 0,1476 versus 0,2239 (statistisch significante vermindering: p <0,001). Patiënten in de Inuvair onderhouds- en symptoombehandelingsgroep vertoonden een klinisch betekenisvolle verbetering in astmacontrole. Het gemiddelde aantal inhalaties/dag van noodmedicatie en het aandeel van patiënten die noodmedicatie gebruikten daalde op een gelijke manier in beide groepen.
Opmerking*: ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verslechtering van astma die resulteert tot een ziekenhuis- of spoedopname, of leidt tot de nood aan systemische steroïden voor meer dan 3 dagen.
In een andere klinische studie werd aangetoond dat een enkele dosis Inuvair 100/6 µg resulteert in een snel bronchodilaterend effect en een snelle verlichting van dyspneu symptomen vergelijkbaar met die van salbutamol 200 µg/dosis bij astmapatiënten wanneer gebruik gemaakt wordt van de metacholine provocatietest om bronchoconstrictie te induceren.

Pediatrische patiënten
In een 12 weken durende studie met adolescente astmapatiënten was Inuvair 100/6 niet superieur aan monotherapie met beclometasondipropionaat, noch qua longfunctieparameters (primaire variabele: wijziging ten opzichte van de uitgangssituatie van de PEF (expiratoire piekstroom) voorafgaand aan de dosis 's ochtends), noch qua secundaire werkzaamheidsvariabelen, noch qua klinische resultaten. Het bronchodilaterende effect van een enkelvoudige dosis pediatrische experimentele formulering van Inuvair 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 het in de handel verkrijgbare beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat. Non-inferioriteit van Inuvair 50/6 ten opzichte van de vrije combinatie werd aangetoond wat betreft de gemiddelde FEV_1, geëvalueerd gedurende de 12 uur na de toediening 's ochtends, aangezien de onderste betrouwbaarheidsgrens van de 95%-BI van het aangepaste gemiddelde verschil -0,047 l bedroeg, meer dan de vooraf geplande grens voor non-inferioriteit van -0,1 l.
Inuvair pediatrische formulering 50/6 microgram per dosis, 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_1 '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) bij patiënten met ernstig COPD (30%<FEV1%<50%) geëvalueerd.

Eén pivotale studie toonde een significante verbetering van de longfunctie aan (primair eindpunt: verandering in pre-dosis FEV1) in vergelijking met formoterol na 12 weken behandeling (gemiddeld verschil tussen Inuvair en formoterol: 69 ml) alsook na elke consultatie gedurende de volledige behandelingsperiode (48 weken). De studie toonde aan dat het gemiddeld aantal exacerbaties per patiënt/jaar (aantal exacerbaties, co-primair eindpunt) statistisch significant lager is bij Inuvair in vergelijking met een formoterol-behandeling (gemiddeld aantal van 0,80 vergeleken met 1,12 in de formoterol groep, ratio 0,72, p<0.001) gedurende een behandelingsperiode van 48 weken bij 1199 patiënten met ernstig COPD. Bovendien verlengt Inuvair statistisch significant de tijd tot de eerste exacerbatie in vergelijking met formoterol. De superioriteit van Inuvair versus formoterol werd ook bevestigd voor het aantal exacerbaties in subgroepen van patiënten die al dan niet Tiotropium Bromide gelijktijdig als medicatie innamen (ongeveer 50% in elke behandelingsarm).

De andere pivotale studie, een gerandomiseerde-, parallelle studie met drie armen bij 718 patiënten, bevestigde de superioriteit van Inuvair versus een behandeling met formoterol op gebied van een verandering in pre-dosis FEV1 op het einde van de behandeling (48 weken) en toonde een non-inferioriteit aan van Inuvair in vergelijking met een vaste budesonide/formoterol combinatie voor dezelfde parameter.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling aan de actieve stoffen beclometasondipropionaat en formoterol in de vaste combinatie Inuvair is vergeleken met die van de enkelvoudige componenten.

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie Inuvair (4 doses van 100/6 microgram) of een enkelvoudige dosis beclometasondipropionaat CFK (4 doses van 250 microgram) en Formoterol HFA (4 doses van 6 microgram), waren de AUC van de actieve metaboliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en de maximale plasmaconcentratie van de vaste combinatie respectievelijk 35% en 19% lager dan met de niet-extrafijne beclometasondipropionaat CFK-formulering, maar de absorptiesnelheid was daarentegen hoger (0,5 versus 2h) bij de vaste combinatie, vergeleken met alleen de niet-extrafijne 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 Inuvair 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 verhoogt het gebruik van de AeroChamber Plus™ voorzetkamer de longdepositie van beclometason-17-monopropionaat, de actieve metaboliet van beclometasondipropionaat, en van formoterol met respectievelijk 41 en 45% in vergelijking met 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 longdepositie studie, uitgevoerd bij stabiele COPD patiënten, gezonde vrijwilligers en astmapatiënten, werd een depositie van gemiddeld 33% van de nominale dosis in de longen van COPD patiënten aangetoond in vergelijking met 34% bij gezonde vrijwilligers en 31% bij astmapatiënten. Beclometason-17-monopropionaat en formoterol plasmaspiegels waren vergelijkbaar tussen de drie groepen gedurende 24 uur volgend na de inhalatie. De totale blootstelling aan beclometasondipropionaat was hoger bij COPD patiënten in vergelijking met de blootstelling bij astmapatiënten en gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten
In een farmacokinetische studie met enkelvoudige dosis (4 doses van 100/6 microgram) was Inuvair bij toediening aan astmatische adolescenten tussen 12 en 17 jaar niet bioequivalent aan een vrije combinatie van extrafijn beclometasondipropionaat en formoterol. Dit resultaat was onafhankelijk van het al dan niet gebruiken van een voorzetkamer (Aerochamber Plus®).
Indien er geen voorzetkamer werd gebruikt, wijzen de beschikbare gegevens op een lagere piekplasmaconcentratie van de geïnhaleerde corticosteroïdecomponent van Inuvair in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van aangepaste geometrische gemiddelden voor C_{max} van beclometason-17-monopropionaat [B17MP] 84,38%; 90%-BI 70,22; 101,38).
Wanneer Inuvair werd gebruikt met de voorzetkamer, was de piekplasmaconcentratie van formoterol toegenomen met ongeveer 68% in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van aangepaste geometrische gemiddelden voor C_{max} 168,41; 90%-BI 138,2; 205,2). Het klinische belang van deze verschillen in geval van chronisch gebruik is niet bekend.
De totale systemische blootstelling aan formoterol (AUC_{0-t}) was equivalent aan die van de vrije combinatie, ongeacht of er wel of niet een voorzetkamer werd gebruikt. Voor beclometason-17-monopropionaat werd uitsluitend equivalentie aangetoond wanneer er geen voorzetkamer werd gebruikt, terwijl 90%-BI van AUC_{0-t} ietwat buiten het equivalentie-interval viel wanneer er wel een voorzetkamer werd gebruikt (puntschatting van de ratio's van aangepaste geometrische gemiddelden 89,63%; BI 79,93; 100,50).
Gebruik van Inuvair zonder voorzetkamer bij adolescenten leidde tot minder totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) aan beclometason-17-monopropionaat of equivalent formoterol in vergelijking met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen. Bovendien waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties (C_{max}) voor beide stoffen lager bij adolescenten dan bij volwassenen.
In een farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige dosis was Inuvair pediatrische experimentele formulering 50/6 microgram per dosis, toegediend met de AeroChamber Plus®, niet bioequivalent aan een vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend aan astmatische kinderen tussen 5 en 11 jaar. Onderzoeksresultaten duiden op een lagere AUC_{0-t} en piekplasmaconcentratie van de geïnhaleerde corticosteroïdencomponent van Inuvair 50/6 ten opzichte van de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's 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} ietwat lager was voor Inuvair 50/6 ten opzichte van de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van aangepaste geometrische gemiddelden 92%; 90%-BI 78; 108).

Beclometasondipropionaat
Beclometasondipropionaat is een prodrug met een zwakke bindingsaffiniteit voor de glucocorticoïdereceptor, die via esterase-enzymen wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat. Deze metaboliet heeft een 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 (36%) en gastro-intestinale absorptie van de ingeslikte medicatie. De biologische beschikbaarheid van ingeslikt beclometasondipropionaat is echter verwaarloosbaar: de presystemische conversie naar beclometason-17-monopropionaat leidt ertoe dat 41% 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 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).
De plasma-eiwitbinding is tamelijk hoog.

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 nier- of leverfunctiestoornis; echter, omdat beclometasondipropionaat via esterase-enzymen die in de darmvloeistof, het serum, de longen en de lever aanwezig zijn, een zeer snel metabolisme 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.
Formoterol
Absorptie en distributie
Na inhalatie wordt formoterol uit de longen en uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De fractie van een geïnhaleerde dosis die na toediening met een verstuiver 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 op grote schaal 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 te belangrijkste plaats voor het metabolisme te zijn. In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet.
Eliminatie
De cumulatieve excretie van formoterol in de urine nam na een enkele inhalatie uit een droogpoederinhalator lineair toe in het dosisbereik van 12–96 µg. Gemiddeld werden 8% en 25% 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 levermetabolisme, kan een verhoogde blootstelling verwacht worden bij patiënten met ernstige levercirrose.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die in dierstudies werd waargenomen bij beclometasondipropionaat 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 vrouwtjes 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 van beclometasondipropionaat (200 keer zo hoog als de verwachte plasmaspiegels bij patiënten). Daarnaast werd in dierstudies een toename van de zwangerschaps- en baringsduur 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 worden behandeld.
Genotoxiciteitsstudies die met een combinatie van beclometasondipropionaaten 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.

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan (HFA-134a)
Watervrije ethanol
Zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Enkelvoudige verpakking met 120 doses of 180 doses:

Vóór uitlevering aan de patiënt:
In de koelkast bewaren (2-8 °C) gedurende maximaal 18 maanden.
Na uitlevering:
Niet boven 25 °C bewaren gedurende maximaal 3 maanden.

Dubbele verpakking met 120 doses:
Voor gebruik:
Bewaren in de koelkast (2-8°C)
Na gebruik: niet boven 25°C bewaren gedurende maximaal 3 maanden.

De houder bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C. De houder niet doorboren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalatieoplossing bevindt zich onder druk in een aluminium houder, die is verzegeld met een doseerklep en past in een polypropyleen plastic aandrijfdeel, dat een mondstuk omvat en voorzien is van een plastic beschermkap.

Elke verpakking bevat:
1 drukhouder die 120 doses levert, of
2 drukhouders die 120 doses leveren, of
1 drukhouder die 180 doses levert.

Niet alle verpakkingen hoeven verkrijgbaar te zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor apotheken:
Vermeld de datum van uitlevering aan de patiënt op de verpakking.
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.

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

BE300176

9 Datum van eerste VERLENING VAN DE vergunning/ HERNIEUwing van de vergunning
Datum van eerste verlening van de vergunning: 06-08-2007
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 12-04-2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKsT

06/2023