

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Foster NEXThaler 200/12 microgram/inhalatie, inhalatiepoeder.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis van 20 mg inhalatiepoeder bevat:

200 microgram beclometasondipropionaat en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

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

Hulpstof met bekend effect:

elke afgepaste dosis bevat 19,75 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit of bijna wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### ASTMA

Foster NEXThaler 200/12 microgram/inhalatie 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 goed onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende bèta-2-agonisten.

Foster NEXThaler 200/12 microgram/inhalatie is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

##### COPD

Symptomatische behandeling van patiënten met ernstig COPD ( $FEV_1 < 50\%$  van voorspelde normaalwaarde) en herhaalde exacerbaties in de anamnese, met significante symptomen ondanks reguliere therapie met langwerkende bronchodilatoren.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### ASTMA

Foster NEXThaler 200/12 microgram mag niet als eerste behandeling voor astma worden gebruikt. De dosering van de werkzame stoffen van Foster NEXThaler 200/12 microgram 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 aparte inhalatoren te worden voorgeschreven.

Vanwege de extrafijne deeltjesgrootteverdeling is een aanpassing van de dosis vereist wanneer patiënten van een formulering zonder extrafijne deeltjesgrootteverdeling worden overgezet op Foster NEXThaler 200/12 micrograminhalatiepoeder. Bij het overzetten van patiënten van eerdere behandelingen moet in aanmerking worden genomen dat de aanbevolen totale dagelijkse dosis beclomethasondipropionaat voor Foster NEXThaler 200/12 microgram lager is dan die voor de huidige niet-extrafijne producten die beclomethasondipropionaat bevatten en moet worden aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt. Bij patiënten die van de Foster dosis-aerosol worden overgezet op de Foster NEXThaler inhalatiepoeder is aanpassing van de dosis echter niet nodig.

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

Tweemaal daags **één inhalatie**.

De maximale dagelijkse dosis is **2 inhalaties**.

Foster NEXThaler 200/12 microgram mag alleen worden gebruikt als onderhoudstherapie. Een andere sterkte, Foster NEXThaler 100/6 microgram, is beschikbaar als onderhoudstherapie en noodmedicatie.

Patiënten dienen regelmatig op controle te komen bij een arts, zodat de dosering van Foster NEXThaler 200/12 microgram optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt aangepast. Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Foster NEXThaler 200/12 microgram te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

### COPD

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

Tweemaal daags **één inhalatie**.

De maximale dagelijkse dosis is **2 inhalaties**.

#### *Speciale patiëntengroepen*

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Foster NEXThaler 200/12 microgram bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

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

**Wijze van toediening**

Foster NEXThaler 200/12 microgram is bestemd voor inhalatie.

NEXThaler is een ademgestuurde inhalator. Er is gebleken dat patiënten met een matige of ernstige vorm van astma en COPD-patiënten in staat zijn om voldoende inspiratoire flow te genereren voor afgifte van een dosis uit de NEXThaler (zie rubriek 5.1). De afgifte van Foster NEXThaler 200/12 microgram 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. Ten behoeve van de voorschrijver, zijn deze instructies hieronder opgenomen.

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. Als de patiënt de inhalator heeft geopend, maar niet heeft geïnhaleerd, en het beschermkapje vervolgens weer sluit, dan gaat de dosis terug in het poederreservoir van de inhalator; 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).

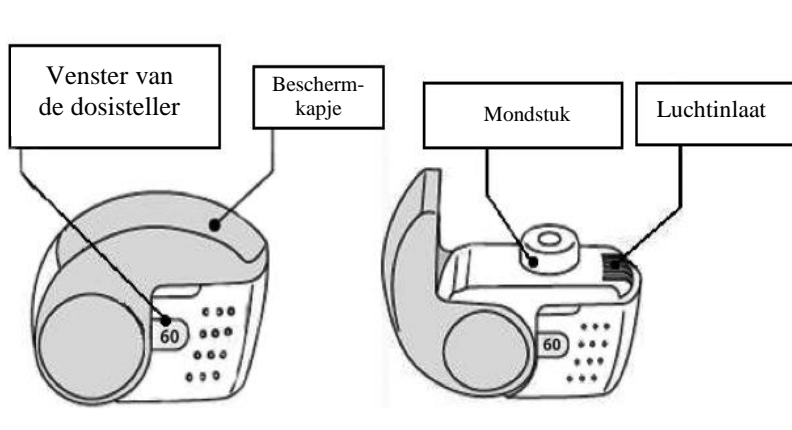
## **GEBRUIKSAANWIJZING VOOR HET GEBRUIK VAN DE NEXTHALER-INHALATOR**

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

Lees rubriek 6.5 voor informatie over de inhoud van de verpakking. Als de inhoud van de verpakking hiervan afwijkt, breng dan uw inhalator terug naar degene van wie u hem heeft gekregen (bijvoorbeeld apotheker of arts) en vraag een nieuwe.

### **B. Algemene waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen**

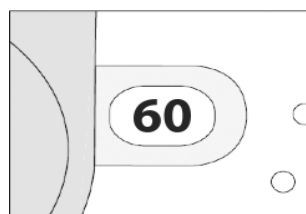
- Haal de inhalator niet uit het zakje als u niet van plan bent de inhalator direct te gebruiken.
- Gebruik de inhalator alleen zoals is aangegeven.
- Open het beschermkapje niet totdat u een dosis moet innemen met de inhalator.
- Als u uw inhalator niet gebruikt, bewaar hem dan op een schone en droge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

**C. Belangrijkste onderdelen van uw NEXThaler-inhalator**

Om een dosis uit uw NEXThaler-inhalator te halen, hoeft u slechts drie eenvoudige stappen te volgen: openen, inhaleren (inademen), sluiten.

**D. Voordat u een nieuwe NEXThaler-inhalator gebruikt**

1. Open het zakje en haal uw inhalator eruit.
  - Gebruik uw inhalator niet als het zakje niet is verzegeld of beschadigd is; breng hem terug naar de persoon van wie u hem heeft gekregen en vraag een nieuwe.
  - Gebruik het etiket op de verpakking om de datum te noteren waarop u het zakje opent.
2. Bekijk uw inhalator goed.
  - Als uw inhalator zichtbaar kapot is of beschadigingen heeft, breng hem dan terug naar de persoon van wie u hem heeft gekregen en vraag een nieuwe.
3. Controleer het venster van de dosisteller. Als uw inhalator helemaal nieuw is, dan staat er '60' in het venster.
  - Gebruik uw nieuwe inhalator niet als het cijfer lager is dan 60; breng hem dan terug naar de persoon van wie u hem heeft gekregen en vraag een nieuwe.



## E. Hoe u uw NEXThaler-inhalator moet gebruiken

- Als u niet zeker bent of u op de juiste manier een dosis binnen krijgt, neem dan contact op met uw apotheker of arts.
- Als u niet zeker weet of de dosisteller heeft afgeteld na een inhalatie, wacht dan tot uw volgende geplande dosis en neem deze zoals gebruikelijk in. Neem geen extra dosis.

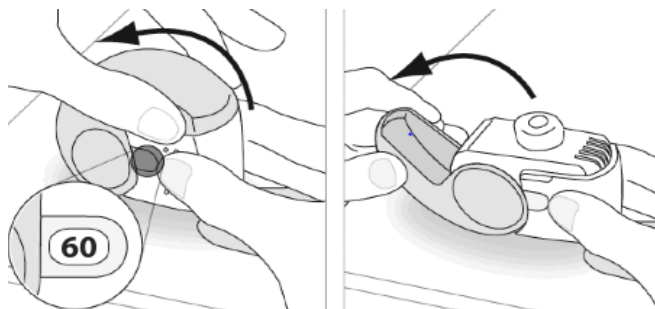
### E.1. Openen

1. Houd uw inhalator stevig rechtop vast.

Controleer het aantal resterende doses: elk getal tussen de '1' en '60' geeft aan dat er nog doses over zijn.

Als er een '0' in het venster verschijnt, dan zijn er geen doses meer over; gooi uw inhalator weg en haal een nieuwe.

2. Open het beschermkapje volledig.

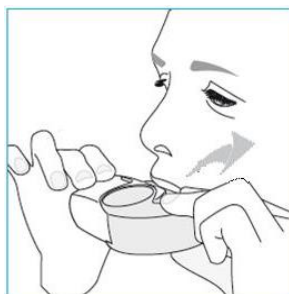


3. Adem zo ver mogelijk uit voordat u inhaleert. Adem niet uit via uw inhalator.

### E.2. Inhaleren (inademen)

Als dat mogelijk is: ga staan of zit rechtop als u inhaleert.

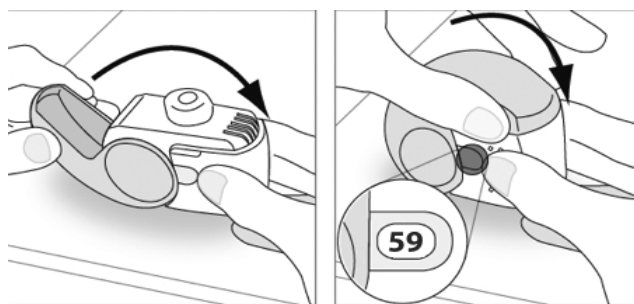
1. Breng uw inhalator op mondhoogte en sluit uw lippen rondom het mondstuk.
  - Bedek de luchtinlaat niet terwijl u uw inhalator vasthoudt.
  - Adem niet in via de luchtinlaat.
2. Haal via uw mond krachtig en diep adem.
  - Het kan zijn dat u iets proeft wanneer u uw dosis inneemt.
  - Het kan zijn dat u een klikje hoort of voelt wanneer u uw dosis inneemt.
  - Adem niet in via uw neus.
  - Haal uw inhalator niet van uw mond tijdens het inademen.



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

### **E.3. Sluiten**

1. Kantel uw inhalator weer rechtop en sluit het beschermkapje volledig.
2. Controleer of de dosisteller heeft afgeteld met 1 stapje.



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

### **F. Reinigen**

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

### **G. Bewaren en verwijderen**

Lees rubrieken 6.4 en 6.6 voor informatie over het bewaren van dit middel en een gebruiksaanwijzing voor het weggooien van dit middel.

### 4.3 Contra-indicaties

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het verdient aanbeveling 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 klinisch beoordeeld te worden en door meting van de longfunctie.

Indien patiënten de behandeling niet effectief vinden, moeten ze medische hulp vragen. Toename 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 astmacontrole kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan. Overwogen dient te worden of het nodig is om de corticosteroïdebehandeling 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 Foster NEXThaler 200/12 microgram te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Foster NEXThaler 200/12 microgram 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 behandeling met Foster NEXThaler 200/12 microgram niet onder controle krijgen of deze verergeren.

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling, hoesten en kortademigheid na de toediening. Dit dient direct te worden behandeld met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. Er moet onmiddellijk met Foster NEXThaler 200/12 microgram worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Foster NEXThaler 200/12 microgram dient niet als eerste behandeling voor astma te worden gebruikt.

Patiënten moeten worden geadviseerd om voor de behandeling van acute astma-aanvallen te allen tijde hun snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben.

De patiënten moeten erop gewezen worden dat ze Foster NEXThaler 200/12 microgram dagelijks volgens voorschrift moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben. Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Foster NEXThaler 200/12 microgram geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Foster NEXThaler 200/12 microgram dient te worden gebruikt (er is een lagere sterkte, Foster NEXThaler 100/6 micrograminhalatiepoeder beschikbaar, zie rubriek 4.2).

#### Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhalede 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 corticosteroid-producten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

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

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

Systemische effecten 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, kenmerken van het syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en 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 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. 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 anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verlaagd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en insulden. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

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 zijn behandeld met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, 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.

Foster NEXThaler 200/12 microgram dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel- en virusinfecties van de luchtwegen.

Foster NEXThaler 200/12 microgram dient met voorzichtigheid (eventueel onder controle) te worden gebruikt bij patiënten met cardiale aritmieën, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyritmieën (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 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 Foster NEXThaler 200/12 microgram 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 Foster NEXThaler 200/12 microgram niet wordt toegediend gedurende ten minste 12 uur voor aanvang van de anesthesie, vanwege het risico op cardiale aritmieën.

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.

#### 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.

Foster NEXThaler 200/12 microgram bevat lactose. Lactose bevat een kleine hoeveelheid melkeiwitten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

## **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 (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 (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 hypokaliëmisches 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 met betrekking tot het gebruik van Foster NEXThaler 200/12 microgram door zwangere vrouwen. Dierstudies waarin de combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werd gebruikt, wezen op reproductietoxiciteit en toxiciteit voor het embryo na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3). Het was reeds aangetoond dat hoge doses corticosteroiden, 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 met name aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen andere (veiligere) gevestigde behandelingsmogelijkheid bestaat.

Foster NEXThaler 200/12 microgram 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 Foster NEXThaler 200/12 microgram bij vrouwen die borstvoeding geven.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn uit dierexperimenten, is het redelijk om aan te nemen dat beclometasondipropionaat evenals andere corticosteroiden 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 Foster NEXThaler 200/12 microgram voor te schrijven als de verwachte voordelen opwegen tegen de nadelen. Er dient een besluit te worden genomen of de borstvoeding gestaakt dient te worden of dat de behandeling met Foster NEXThaler 200/12 microgram gestaakt dan wel niet begonnen wordt. Hierbij dient het belang van de borstvoeding voor het kind afgewogen te worden tegen het belang van de behandeling voor de moeder.

##### 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

Foster NEXThaler 200/12 microgram heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Foster NEXThaler 200/12 microgram inhalatiepoeder is voornamelijk beoordeeld bij de lagere sterkte (100/6 microgram/inhalatie).

De meest voorkomende bijwerking is tremor. In een 12 weken durend klinisch onderzoek met Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie werd tremor alleen waargenomen bij de hoogste doseringen (dagelijks 400/24 microgram). Deze bijwerking trad het vaakst op aan het begin van de behandeling en was mild van aard. Er is geen enkele patiënt uit het onderzoek teruggetrokken vanwege tremor.

#### Ervaring in klinische onderzoeken met astmapatiënten

De veiligheid van Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie is 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 klinische hoofdonderzoeken waarin Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie gedurende een periode van 8-12 weken werd toegediend in de doseringen die in deze SmPC worden aanbevolen. Tijdens de klinische onderzoeken met Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie zijn geen psychiatrische stoornissen waargenomen, maar ze zijn wel opgenomen in de tabel als een mogelijke bijwerking van de groep inhalatiecorticosteroiden.

Hieronder zijn per systeem/orgaanklasse bijwerkingen vermeld die in verband zijn gebracht met beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend als vaste combinatie (Foster NEXThaler 200/12 microgram/inhalatie). De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Soms
	Orale candidiasis	Soms
	Pneumonie (bij COPD-patiënten)	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie	Soms

Psychische stoornissen	Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	Niet bekend
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
	Dyspneu	Soms
	Orofaryngeale pijn	Soms
	Dysfonie	Soms
	Hoesten	Soms
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	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 Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie, maar die over het algemeen worden gerelateerd aan de geïnhalerde toediening van beclometasondipropionaat zijn andere orale schimmelinfecties en pneumonie. Smaakveranderingen zijn soms gerapporteerd tijdens een behandeling met inhalatiecorticosteroiden.

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

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden (bijv. beclometasondipropionaat) kunnen optreden, met name indien gedurende lange tijd hoge doses worden voorgeschreven. Deze effecten kunnen o.a. het syndroom van Cushing, kenmerken van het syndroom van Cushing, bijniersuppressie, vermindering van de botmineraaldichtheid, groei retardatie bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom zijn (zie ook rubriek 4.4).

Aanvullende bijwerkingen die niet zijn waargenomen bij klinische ervaringen met therapeutische doses Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie, maar die over het algemeen in verband worden gebracht met de toediening van bèta-2-agonisten zoals formoterol, zijn palpitaties, boezemfibrilleren, ventriculaire extrasystolen, tachyarritmieën, mogelijk ernstige hypokaliëmie en verhoging/verlaging van de bloeddruk. Slapeloosheid, duizeligheid, rusteloosheid en angst zijn soms gerapporteerd tijdens behandeling met geïnhalerd formoterol. Formoterol kan ook spierkramp en myalgie veroorzaken.

Overgevoelighedsreacties 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, waarbij sprake is van onmiddellijke verergering 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### 4.9 Overdosering

De maximaal aanbevolen dosis van Foster NEXThaler 200/12 microgram is 1 inhalatie per keer.

Met de dosisaerosol zijn tot twaalf cumulatieve doses van elk 100/6 microgram/inhalatie (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, palpities, tachycardie, ventriculaire aritmieën, verlenging van het QTc-interval, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie.

In geval van overdosering van formoterol is 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 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.

Enkelvoudige, supra-therapeutische doses tot 800 microgram beclometasondipropionaat, 48 microgram formoterol, toegediend via Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie aan COPD-patiënten zijn doorgaans veilig en worden goed verdragen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sympathicomimetica voor inhalatie; sympathicomimetica + corticosteroiden/overige geneesmiddelen, exclusief anticholinergica  
ATC-code: R03AK08.

#### Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Foster NEXThaler 200/12 microgram/inhalatie bevat beclometasondipropionaat en formoterol in een droogpoeder formulering, die een extrafijne aerosol afgeeft met een gemiddelde 'mass median aerodynamic diameter' (MMAD) van 1,4-1,7 micrometer en co-depositie van de twee werkzame bestanddelen. De aerosol deeltjes van Foster NEXThaler 200/12 microgram zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die afgegeven worden door niet-extrafijne formuleringen.

Een depositie-studie met radioactief gelabeld geneesmiddel bij volwassen astmapatiënten met Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie heeft aangetoond dat een groot gedeelte van het geneesmiddel (42% van de nominale doses) in de longen terecht komt met een homogene depositie door de gehele luchtwegen. Dit depositiepatroon ondersteunt het gebruik van een lage dosis corticosteroïd met verbeterde lokaal farmacodynamische effecten, die equivalent bleken te zijn aan de overeenkomstige dosisaerosol.

De twee actieve stoffen in Foster NEXThaler 200/12 microgram 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 reversibele luchtwegobstructie. De bronchodilaterende effecten treden snel op, binnen 1-3 minuten na inhalatie en houden na toediening 12 uur aan.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De werkzaamheid van de twee bestanddelen van Foster NEXThaler inhalatiepoeder is onderzocht in drie aparte onderzoeken ten opzichte van de dosisaerosol 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 de evaluatie van de werkzaamheid van de inhalatiecorticosteroïde, gemeten aan de hand van de bronchodilatatie ( $FEV_1$  vóór dosistoediening). Bij 696 patiënten met matig tot ernstig symptomatisch astma werd voor beide formuleringen een klinisch significante verbetering waargenomen van de  $FEV_1$  vóór dosistoediening na een behandelperiode van 3 maanden ten opzichte van de uitgangswaarden, zowel bij toediening van 1 inhalatie tweemaal daags als 2 inhalaties tweemaal daags. Er werd een gemiddelde toename van ten minste 250 ml waargenomen. Er was geen klinisch relevant verschil in de  $FEV_1$  vóór dosistoediening tussen Foster NEXThaler 100/6 microgram inhalatiepoeder en de dosisaerosol voor beide doseringen. Er werd voor de ochtend expiratoire piekstroom (PEF)-waarde een significante dosisrespons behaald. Voor de dosisrespons voor de  $FEV_1$  vóór dosistoediening werd geen statistische significantie bereikt. 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, met name voor de twee hoge doseringen van beide formuleringen.

In het tweede onderzoek was het primaire doel een evaluatie van de werkzaamheid van de langwerkende bèta-2-agonist in Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie. 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 ten minste 80% van de werkingsduur van

formoterol). In vergelijking met placebo, verbeterde Foster NEXThaler 100/6 microgram één inhalatie en vier inhalaties van beide werkzame stoffen de FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> significant. Beide doses van Foster NEXThaler 100/6 microgram inhalatiepoeder waren niet-inferieur aan de overeenkomstige doses van de dosisaerosol. Een statistisch significante dosisrespons tussen de lage en de hoge dosis werd bij beide formuleringen waargenomen.

In het derde onderzoek, na een run-in periode van 4 weken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat/formoterol als dosisaerosol in een dosering van 1 inhalatie tweemaal daags, werden 755 patiënten bij wie de astma onder controle was, gerandomiseerd voor een 8 weken durende behandeling met dezelfde inhalator, met Foster NEXThaler 100/6 micrograminhalatiepoeder 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 wat betreft de gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF) in de ochtend. Na een behandeling van 8 weken werd geen verschil waargenomen in het primaire eindpunt tussen de twee combinatie-inhalatoren; beide leverden significant betere resultaten op dan monotherapie met beclometasondipropionaat. Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee combinatie-inhalatoren op basis van parameters voor symptomen, zoals vragenlijsten ter bepaling van astmacontrole en het aantal dagen dat er geen noodmedicatie gebruikt hoefde te worden.

## **COPD**

Een open-label, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd om te verifiëren dat de inspiratoire flow die via de NEXThaler-inhalator kan worden gegenereerd niet wordt beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, aard 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 leeftijd van 5-84 jaar, waaronder patiënten met matig tot ernstig astma (FEV<sub>1</sub> respectievelijk >60% en ≤60% van voorspeld), en patiënten met matig tot ernstig COPD (FEV<sub>1</sub> respectievelijk ≥50% en <50% van voorspeld), namen deel aan het onderzoek. Alle patiënten, ongeacht hun leeftijd, aard of ernst van de ziekte, waren in staat voldoende inspiratoire flow te genereren om de NEXThaler-inhalator te activeren.

In een aanvullend open-label, placebo-gecontroleerde studie werd aangetoond, door middel van beoordeling van de inspiratie curve, dat de Foster NEXThaler 100/6 microgram/inhalatie door milde tot ernstige COPD-patiënten, onafhankelijk van hun functionele beperkingen, effectief in staat waren de inhalator te activeren en te gebruiken.

## **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 leidt ertoe dat een deel van de dosis als de actieve metaboliet wordt geabsorbeerd.

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

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

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

### **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 dosisaerosol wordt ingeslikt, kan variëren van 60% tot 90%. Minstens 65% van de fractie die wordt ingeslikt, wordt uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie van onveranderde werkzame stof 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 microgram 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 microgram. 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 microgram 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 de onveranderde werkzame stof die 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 microgram) werd bij gezonde proefpersonen 6-10% van de dosis als onveranderde werkzame stof 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.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

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.

In een farmacokinetisch onderzoek met een enkele dosis bij gezonde proefpersonen werd de beschikbaarheid voor de longen (met behulp van de blokkadetechniek met actieve kool) en de totale systemische blootstelling (zonder blokkade met actieve kool) van Foster NEXThaler 200/12 microgram geëvalueerd ten opzichte van een Foster NEXThaler 100/6.

Resultaten van dit onderzoek wijzen erop dat de totale systemische blootstelling en beschikbaarheid voor de longen van formoterol, beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat in wezen hetzelfde zijn na toediening van Foster NEXThaler 200/12 microgram (2 inhalaties) ten opzichte van Foster NEXThaler 100/6 (4 inhalaties): de 90%-BI's van de behandelingsratio's (200/12 vs. 100/6) voor alle primaire farmacokinetische variabelen ( $AUC_{0-t}$  en  $C_{max}$  voor formoterol, beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat met en zonder blokkade met actieve kool) vielen volledig binnen het acceptatiebereik van 80-125% voor biologische equivalentie.

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

De toxiciteit die bij onderzoek in dieren werd waargenomen met beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend in combinatie of afzonderlijk, bestond hoofdzakelijk uit effecten die in verband worden gebracht met een versterkte farmacologische werking. Zij zijn gerelateerd aan de immunosuppressieve werking van beclometasondipropionaat en aan de bekende cardiovasculaire effecten van formoterol die hoofdzakelijk bij honden evident is. Noch een toename in toxiciteit, noch het optreden van onverwachte bevindingen werden waargenomen na toediening van de combinatie.

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 embryofetale toxiciteit. Het is bekend dat hoge doses corticosteroiden toegediend aan zwangere dieren afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaken, 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 (meer dan 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 al waargenomen voor maternale plasmaspiegels van formoterol die lager waren dan de spiegels die te verwachten zijn bij patiënten die met Foster NEXThaler 200/12 microgram worden behandeld.

Genotoxiciteitsstudies die met een combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden uitgevoerd, wijzen niet op een mutageen potentieel. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies gedaan met de onderhavige combinatie. Diergegevens die voor de individuele componenten werden gerapporteerd, wijzen echter niet op een potentieel carcinogeniteitsrisico bij mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat (bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten)  
magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Voordat het zakje voor het eerst wordt geopend:

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

Nadat het zakje voor het eerst is geopend:

Bewaren beneden 25°C.

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

Elke doos bevat 1, 2 of 3 NEXThaler-inhalatoren die elk 60 doses leveren. Elke inhalator is verpakt in een door hitte-verzegeld zakje (folieverpakking) dat is gemaakt van PET/Al/PE (polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen) of PA/Al/PE (polyamide/aluminium/polyethyleen). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Foster NEXThaler 200/12 microgram is een multidosis-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, wordt het mondstuk zichtbaar waardoor het geneesmiddel wordt geïnhaleerd. Het poederreservoir en het mondstuk zijn gemaakt van acrylonitril-butadiëen-styreen en het beschermkapje is gemaakt van polypropyleen.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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 Pharmaceuticals B.V.  
Evert van de Beekstraat 1-120  
1118 CL Schiphol

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

RVG 124522

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2020

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