

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Formodual 100/6 microgram /dosis, aerosol, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgestemde 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

Aerosol, oplossing.

Kleurloze tot gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Formodual 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 ($FEV_1 < 50\%$ 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

Formodual is bestemd voor gebruik per inhalatie.

Dosering

ASTMA

Formodual is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de componenten van Formodual 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 corticosteroiden via individuele inhalatoren te worden voorgeschreven.

Het beclometason-dipropionaat dat in Formodual zit, wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootte-verdeling, wat tot een wat tot een sterker effect leidt dan bij formuleringen van beclometason-dipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometason-dipropionaat extrafijn in Formodual komt overeen met 250 microgram beclometason-dipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis beclometason-dipropionaat toegediend door middel van Formodual behoort daarom lager te zijn dan de totale dagelijkse dosis beclometason-dipropionaat toegediend door middel van een niet-extrafijne beclometason-dipropionaat-formulering. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer een patiënt overschakelt van een niet-extrafijne beclometason-dipropionaat-formulering op Formodual. De dosis beclometason-dipropionaat moet lager zijn en aan de individuele behoefte van de patiënt worden aangepast.

Er zijn twee behandelopties:

A. Onderhoudsbehandeling: Formodual wordt ingenomen als reguliere onderhoudsbehandeling met separaat daarbij een snelwerkende bronchusverwijder voor 'zo nodig' gebruik.

B. Onderhouds- en 'zo nodig' behandeling: Formodual wordt ingenomen als reguliere onderhoudsbehandeling en 'zo nodig' indien symptomen optreden.

A. Onderhoudsbehandeling:

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

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

Tweemaal daags één of twee doses.

De maximale dagelijkse dosis is 4 doses.

B. Onderhouds- en 'zo nodig' behandeling

Patiënten nemen hun dagelijkse onderhoudsdosering van Formodual en gebruiken 'zo nodig' Formodual indien symptomen optreden. Patiënten moeten worden geadviseerd om voor de behandeling van acute astma-aanvallen te allen tijde hun Formodual bij de hand te hebben.

Formodual onderhouds- en 'zo nodig' behandeling dient in het bijzonder te worden overwogen bij patiënten:

- waarbij de astma niet volledig onder controle is en hun 'zo nodig' medicatie regelmatig gebruiken
- die in het verleden astma exacerbaties hebben gehad die medisch ingrijpen vereisten

Grote oplettendheid voor dosis-gerelateerde bijwerkingen is geboden bij patiënten die veelvuldig Formodual als 'zo nodig' toepassing gebruiken.

Dosisaanbeveling voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

de aanbevolen onderhoudsbehandeling is 1 inhalatie 2 maal daags (1 inhalatie in de ochtend, 1 inhalatie in de avond).

Patiënten dienen 'zo nodig' 1 extra dosis te nemen als symptomen optreden. Als de symptomen enkele minuten na inname blijven aanhouden, dient nog een extra dosis genomen te worden.

De maximale dagelijkse dosering is 8 inhalaties.

Patiënten die dagelijks veelvuldig 'zo nodig' medicatie nodig hebben, dienen sterk geadviseerd te worden om medische hulp te vragen. Hun astma dient herbeoordeeld te worden en hun onderhoudsbehandeling dient heroverwogen te worden.

Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:

De veiligheid en werkzaamheid van Formodual zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De beschikbare gegevens over het gebruik van Formodual bij kinderen tussen 5 en 11 jaar en bij adolescenten tussen 12 en 17 jaar zijn 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 -dosering Formodual 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 Formodual te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

Chronische obstructieve longziekten (COPD)

Dosisaanbeveling voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

Tweemaal daags twee 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 Formodual 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 patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiters staan.

De Formodual inhalator is op de achterkant van het aandrijfdeel voorzien van een dosisteller die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Bij de verpakking met 120 doses zal na activeren van de inhalator een dosis worden vrijgegeven en zal de dosisteller 1 aftellen. Bij de verpakking met 180 doses zal na activeren de dosisteller enigszins verdraaien en het aantal resterende doses worden aangegeven in stappen van 20 doseringen. Patiënten dient te worden aangeraden de inhalator niet te laten vallen omdat hierdoor de dosisteller kan aftellen.

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 te controleren of de inhalator correct werkt. Na deze test zal de inhalator '120' of '180' aangeven.

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

1. Gebruik van de inhalatorPatiënten 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, dienen ze op de bovenkant van de inhalator te drukken om een dosis af te geven.
5. Patiënten dienen de adem zolang mogelijk in te houden en tot slot, de inhalator uit de mond te nemen en langzaam uit. te ademen. Patiënten dienen niet in de inhalator uit te ademen.

Indien er nog een dosis nodig is, dienen patiënten de inhalator dan gedurende ongeveer een halve minuut in verticale positie te houden en de stappen 2 tot en met 5 te herhalen.

BELANGRIJK: patiënten dienen de stappen 2 tot en met 5 niet te snel uit te voeren!

Na gebruik dienen patiënten de inhalator weer af te sluiten met de beschermkap en de dosisteller te controleren.

Patiënten moeten worden geadviseerd om een nieuwe inhalator te halen als de dosisteller het getal '20' aangeeft. Ze dienen de inhalator niet meer te gebruiken als de teller op '0' staat aangezien eventueel aanwezige doseringen in de inhalator niet meer voldoende kunnen zijn 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 moeten worden geadviseerd de patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen voor de reinigingsinstructies. Ze moeten het aluminiumbusje niet uit het plastic aandrijfdeel halen en 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. Voor reiniging van het mondstuk mogen ze geen water of andere vloeistoffen gebruiken.

Patiënten die moeite ondervinden om een dosis af te geven en gelijktijdig in te ademen, kunnen een AeroChamber Plus™ voorzetskamer gebruiken. Zij dienen door hun arts, apotheker of een verpleegkundige geïnstrueerd te worden over het juiste gebruik van de inhalator en voorzetskamer 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 voorzetskamer, zonder enige vertraging tussen dosisafgifte en inhalatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor beclometasondipropionaat, formoterolfumaraatdihydraat of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Formodual 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, 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 Formodual 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 Formodual 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 corticosteroiden bevatten, dient Formodual 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 Formodual 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 astmathherapie. Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma- of COPD-controle kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan. 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 Formodual te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Formodual 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 Formodual-behandeling niet onder controle krijgen of deze verergeren.

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden, met een onmiddellijke toename van piepen en snel ademen na de toediening. Dit dient direct te worden behandeld met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. Er moet onmiddellijk met Formodual worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Formodual dient niet als eerste behandeling voor astma te worden gebruikt.

Patiënten moet worden geadviseerd om voor de behandeling van acute astma-aanvallen te allen tijde hun snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben, hetzij Formodual (indien patiënten Formodual gebruiken zowel als onderhouds- als 'zo nodig' behandeling) of een separate snelwerkende bronchusverwijder (indien patiënten Formodual uitsluitend gebruiken als onderhoudsbehandeling).

De patiënten moeten erop gewezen worden dat ze Formodual dagelijks volgens voorschrift moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben. De 'zo nodig' inhalaties van Formodual dienen ingenomen te worden indien symptomen optreden, maar zijn niet bedoeld om regelmatig profylactisch te worden gebruikt, b.v. voorafgaand aan inspanning. Voor dergelijk gebruik dient een separate snelwerkende bronchusverwijder overwogen te worden.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de Formodual-dosis geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Formodual 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 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 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 Formodual met AeroChamber PlusTM 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 Formodual 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 insulden. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgezet op Formodual-therapie, met name indien er redenen zijn om te veronderstellen dat de bijnierfunctie vanwege eerdere systemische steroïdebehandeling verminderd 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 inhalatiecorticosteroïden zijn behandeld of hoge doses inhalatiecorticosteroïden hebben gehad, 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 ziekenhuis-opname 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 corticosteroïd-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.

Patiënten moeten er van in kennis worden gesteld dat Formodual 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.

Visusstoornissen

Visusstoornissen kunnen worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visusstoornissen, moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), welke gemeld zijn na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Beclometasondipropionaat ondergaat zeer snelle metabolisatie via esterase-enzymen. Beclometason is minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroïden en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, cobicistat) kan echter niet worden uitgesloten en

derhalve worden voorzichtigheid en passende monitoring 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 hypokaliëmis effect van bèta-2-agonisten versterken (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën versterken bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

Formodual 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-134a bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en de veiligheid ervan in deze omstandigheden is nog niet bewezen. Dierproeven naar de effecten van HFA-134a hebben echter geen klinisch relevante bijwerkingen aangetoond op de voortplantingsfunctie en de embryofetale ontwikkeling.

Zwangerschap

Er zijn geen relevante klinische gegevens met betrekking tot het gebruik van Formodual 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.

Formodual 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 Formodual 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 Formodual 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 Formodual enig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Omdat Formodual 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 (Formodual) en afzonderlijk toegediend, worden hieronder vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. 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 ($\leq 1/10.000$).

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

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|--|---|-------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Faryngitis, orale candidiasis, pneumonie* (bij COPD-patiënten) | Vaak |
| | Influenza, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, 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 stofwisselingsstoornissen | Hypokaliëmie, hyperglykemie | Soms |

| | | |
|--|--|-------------|
| Psychische stoornissen | Rusteloosheid | Soms |
| | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) | Niet bekend |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Hoofdpijn | Vaak |
| | Tremor, duizeligheid | Soms |
| Oogaandoeningen | Glaucoom, cataract | Zeer zelden |
| | Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) | Niet bekend |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Otosalpingitis | Soms |
| Hartaandoeningen | Palpitaties, verlenging van gecorrigeerd QT-interval op ECG, verandering ECG, tachycardie, tachyarritmie, atriumfibrillatie * | Soms |
| | Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris | Zelden |
| Bloedvataandoeningen | 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 |
| Maagdarmsstelsel-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 toedieningsplaatsstoornissen | Perifeer oedeem | Zeer zelden |

| | | |
|-------------|---|-------------|
| Onderzoeken | Verhoging C-reactieve proteïne, verhoogde bloedplaatjestelling, toename vrije vetzuren, verhoging bloedinsuline, verhoging bloedketonlichamen, afname plasmacortisol* | Soms |
| | Verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk | Zelden |
| | Verminderde botdichtheid | Zeer zelden |

*In een belangrijke studie bij COPD-patiënten is één gerelateerd, niet-ernstig geval van pneumonie gemeld door een patiënt die met Formodual behandeld werd. Andere bijwerkingen die met Formodual werden waargenomen tijdens klinische studies bij COPD-patiënten waren: verlaging van het plasmacortisol en atriumfibrillatie.

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, palpities, 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 Formodual wordt gecontinueerd.

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden (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).

Overgevoelighedsreacties waaronder uitslag, urticaria pruritus, erytheem en zwelling van ogen, gezicht, lippen en keel kunnen ook voorkomen.

Pediatrie patiënten

In een 12 weken durende studie bij adolescenten met astma verschilde het veiligheidsprofiel van Formodual niet van dat van monotherapie met beclometasondipropionaat.

Een pediatrie experimentele formulering met beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat 50/6 microgram per dosisafgifte, toegediend aan astmatische kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar gedurende een behandelperiode van 12 weken, toonde een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar was met de goedgekeurde, in de handel gebrachte, afzonderlijke stoffen formoterol en beclometasondipropionaat. Met dezelfde pediatrie experimentele formulering van 50/6 microgram, toegediend aan astmatische kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar gedurende 2 weken werd geen non-inferioriteit aangetoond wat betreft de groei van het onderbeen ten opzichte van de vrije combinatie van de in de handel gebrachte afzonderlijke stoffen formoterol en beclometasondipropionaat.

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.

4.9 Overdosering

Bij astmapatiënten zijn inhalatiedoses van Formodual 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: Adrenerge en andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtweg-ziekten. **ATC-code: R03 AK07**

Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Formodual bevat beclometasondipropionaat en formoterol. Deze twee actieve stoffen hebben een verschillend werkingsmechanisme. Evenals bij andere inhalatiecombinaties van corticosteroiden 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 corticosteroiden.

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 één dosis 12 uur aan.

ASTMA

Klinische werkzaamheid voor Formodual als onderhoudsbehandeling

Bij klinische studies 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 Formodual op de longfunctie ten minste gelijk aan dat van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en groter dan dat van beclometasondipropionaat alleen.

Klinische werkzaamheid van Formodual als onderhouds- en 'zo nodig' behandeling

In een 48 weken durende studie met parallelle groepen werd bij 1701 volwassen patiënten met matig-ernstig astma, die niet onder controle waren, de werkzaamheid van Formodual, toegepast als onderhouds- (1 inhalatie tweemaal daags) en 'zo nodig' behandeling (tot maximaal 8 doses per dag) vergeleken met Formodual toegediend als onderhoudsbehandeling (1 inhalatie tweemaal daags) met 'zo nodig' salbutamol. De resultaten toonden aan dat Formodual toegepast als onderhouds- en 'zo nodig' behandeling de tijd tot de eerste exacerbatie (*) significant verlengt ten opzichte van Formodual toegediend als onderhoudsbehandeling met 'zo nodig' salbutamol ($p < 0,001$ voor zowel de 'per protocol' als de 'intention-to-treat' populatie). Het aantal ernstige astma-exacerbaties per patiënt per jaar werd significant verlaagd in de Formodual onderhouds- en 'zo nodig' groep in vergelijking met de salbutamol groep: respectievelijk 0,1476 vs 0,2239 (statistisch significante vermindering: $p < 0,001$).

Patiënten in de Formodual onderhouds- en 'zo nodig' groep bereikten een klinisch significante verbetering van hun astmacontrole. Het gemiddelde aantal inhalaties per dag van de 'zo nodig' medicatie en het aantal patiënten dat van 'zo nodig' medicatie gebruik maakte nam in beide groepen evenveel af.

NB:* ernstige exacerbaties werden gedefinieerd als verslechtering van de astma waardoor ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedeisende hulp noodzakelijk waren, of de noodzaak tot behandeling met systemische steroïden gedurende meer dan 3 dagen.

In een andere klinische studie werd bij astmatische patiënten d.m.v. metacholine een bronchoconstrictie geïnduceerd. Hierbij veroorzaakte een enkelvoudige dosis Formodual 100/6 microgram een snelle bronchodilatatie en een snelle verlichting van benauwdheidsymptomen die vergelijkbaar waren met de effecten van salbutamol 200 microgram/dosis.

Pediatrische patiënten

In een 12 weken durende studie bij adolescenten met astma was Formodual 100/6 microgram niet superieur aan monotherapie met beclometasondipropionaat, noch wat betreft longfunctieparameters (primaire variabele: verandering vanaf baseline in pre-bronchodilatatoire ochtend-PEF), noch wat betreft secundaire werkzaamheidsvariabelen en klinische uitkomstmaten.

Het bronchodilatatoire effect van een enkelvoudige dosis van een pediatrische experimentele formulering met beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat 50/6 microgram per dosisafgifte, toegediend met Aerochamber Plus aan astmatische kinderen in de leeftijd van 5-11 jaar werd vergeleken met de vrije combinatie van in de handel gebrachte beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat. Er werd non-inferioriteit van de experimentele 50/6 formulering versus de vrije combinatie aangetoond wat betreft de gemiddelde FEV₁ gedurende de 12 uur na de ochtendtoediening, aangezien de onderste betrouwbaarheidsgrens van het 95% BI van het aangepaste gemiddelde verschil -0,047 l bedroeg, en dus hoger lag dan de vooraf geplande non-inferioriteitslimit van -0,1 l.

De pediatrische formulering van 50/6 microgram per dosisafgifte, toegediend met Aerochamber Plus aan astmatische kinderen in de leeftijd van 5 tot 11 jaar gedurende een behandelperiode van 12 weken, vertoonde geen superioriteit versus monotherapie met beclometasondipropionaat en vertoonde geen non-

inferioriteit versus de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat wat betreft de longfunctieparameter (primaire variabele: verandering in pre-bronchodilatatoire FEV₁).

COPD

In twee 48-weken durende studies werden de effecten op de longfunctie en de frequentie van exacerbaties (gedefinieerd als kuren met orale steroïden en/of antibioticumkuren en/of ziekenhuisopnames) geëvalueerd bij patiënten met ernstig COPD (30% < FEV₁ < 50%).

Een belangrijke studie liet een significante verbetering van de longfunctie zien (het primaire eindpunt was de verandering in pre-bronchodilatatoire FEV₁) in vergelijking tot formoterol na 12 weken behandelen (gecorrigeerd gemiddeld verschil tussen Formodual en formoterol: 69 ml) alsmede bij elk bezoek aan de kliniek tijdens de hele behandelperiode (48 weken). De studie toonde aan dat het gemiddelde aantal exacerbaties per patiënt/jaar (exacerbatiefrequentie, co-primair eindpunt) statistisch significant werd verlaagd met Formodual in vergelijking tot behandeling met formoterol (gecorrigeerd gemiddelde frequentie 0,80 in vergelijking tot 1,12 in de formoterolgroep, gecorrigeerde ratio 0,72, p<0,001) over een 48 weken durende behandelperiode met in totaal 1199 patiënten met ernstig COPD. Daarbij verlengde Formodual statistisch significant de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie in vergelijking tot formoterol. De superioriteit van Formodual t.o.v. formoterol werd ook bevestigd bij subgroepen patiënten (ca. 50% in elke behandelarm) die al dan niet gelijktijdig tiotropiumbromide gebruikten.

De andere belangrijke studie, een drie-armige, gerandomiseerde studie met parallelle groepen met 718 patiënten, bevestigde de superioriteit van Formodual in vergelijking tot behandeling met formoterol in termen van verandering in pre-bronchodilatatoire FEV₁ aan het einde van de behandelperiode (48 weken) en toonde aan dat Formodual, in vergelijking tot de vaste combinatie budesonide/formoterol, op dezelfde parameter niet-inferieur was.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie Formodual (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 Formodual 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 PlusTM 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.

Een onderzoek naar de longdepositie uitgevoerd bij patiënten met stabiel COPD, gezonde vrijwilligers en astma-patiënten, toonde aan dat gemiddeld 33% van de nominale dosis in de longen van COPD-patiënten terecht komt; bij gezonde personen was dat 34% en bij patiënten met astma 31%. Plasmablootstellingen aan beclometason-17-monopropionaat en formoterol, gemeten gedurende 24 uur na inhalatie, waren vergelijkbaar over de drie groepen. De totale blootstelling aan beclometasondipropionaat was hoger bij COPD-patiënten in vergelijking tot blootstelling bij astma-patiënten en gezonde vrijwilligers.

Pediatische patiënten

Formodual was niet biologisch equivalent aan een vrije combinatie van extrafijn beclometasondipropionaat en formoterol indien het werd toegediend aan astmatische adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar in een farmacokinetische studie met een enkelvoudige dosis (4 dosisafgiftes van 100/6 microgram). Het resultaat stond los van of er een voorzetkamer (Aerochamber Plus®) werd gebruikt of niet.

Als er geen voorzetkamer werd gebruikt, wijzen de beschikbare gegevens in de richting van een lagere piekplasmaconcentratie van de geïnhaleerde corticosteroïdecomponent van Formodual in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van de aangepaste meetkundige gemiddelden voor C_{max} van beclometason 17-monopropionaat [B17MP] 84,38 %, 90% BI 70,22; 101,38).

Als Formodual met de voorzetkamer werd gebruikt, nam de piekplasmaconcentratie van formoterol met ongeveer 68% toe in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van de aangepaste meetkundige gemiddelden voor C_{max} 168,41, 90% BI 138,2; 205,2). De klinische betekenis van deze verschillen bij chronisch gebruik is niet bekend.

De totale systemische blootstelling aan formoterol (AUC_{0-t}) was equivalent aan die van de vrije combinatie, ongeacht of de voorzetkamer werd gebruikt of niet. Voor beclometason 17-monopropionaat werd alleen equivalentie aangetoond wanneer de voorzetkamer niet werd gebruikt, terwijl het 90% BI van de AUC_{0-t} iets buiten het equivalentie-interval viel wanneer de voorzetkamer wel werd gebruikt (puntschatting van de ratio's van de aangepaste meetkundige gemiddelden 89,63%, BI 79,93; 100,50).

Als Formodual zonder voorzetkamer werd gebruikt bij adolescenten, leverde dit een lagere totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) aan beclometason 17-monopropionaat op of equivalent aan formoterol op in vergelijking met de systemische blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen. Bovendien waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties (C_{max}) voor beide stoffen bij adolescenten lager dan bij volwassenen.

In een farmacokinetische studie met een enkelvoudige dosis was een pediatische experimentele formulering van 50/6 microgram per dosisafgifte, toegediend met Aerochamber Plus® niet biologisch equivalent aan een vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, toegediend aan astmatische kinderen in de leeftijd van 5 tot 11 jaar. De onderzoeksresultaten wezen op een lagere AUC_{0-t} en lagere piekplasmaconcentraties van de geïnhaleerde corticosteroïdecomponent van de experimentele 50/6 formulering in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van de aangepaste meetkundige 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 C_{max} iets lager was voor de experimentele 50/6 formulering in vergelijking met de vrije combinatie (puntschatting van de ratio's van de aangepaste meetkundige 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

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.

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. 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 via de lever wordt omgezet, kan bij patiënten met ernstige levercirrose een verhoogde blootstelling verwacht worden.

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 corticosteroiden 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 Formodual worden behandeld.

Genotoxiciteitsstudies die met een combinatie van beclometasondipropionaten 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

Verpakking met 1 spuitbusje met 120 of 180 doses:

Vóór uitlevering aan de patiënt:

bewaren in de koelkast (2-8 °C) gedurende maximaal 18 maanden.

Na uitlevering:

bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 3 maanden.

Dubbele verpakking, 2 spuitbusjes met 120 doses:

Voor gebruik:

bewaren in de koelkast (2-8 °C).

Na gebruik: bewaren beneden 25 °C 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 doseerklap 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 genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

8. NUMMER (S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34615

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2007

Datum van laatste hernieuwing: 14 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2: 5 februari 2020