

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Beclometason/Formoterol Allgen 200/6 microgram /dosis, aërosol, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgepaste dosis (vanaf de doseerklep) bevat:

200 microgram beclometasondipropionaat en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit is equivalent aan een vrijkomende dosis (vanaf het aandrijfdeel) van 177,7 microgram beclometasondipropionaat en 5,1 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 9 mg alcohol (ethanol, watervrij) per verstuiving (vanaf de doseerklep).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing.

De spuitbus bevat een kleurloze tot gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beclometason/Formoterol Allgen is geïndiceerd voor volwassenen.

Beclometason/Formoterol Allgen is geïndiceerd voor de reguliere behandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatieproduct (inhalatiecorticosteroïde en langwerkende bèta-2-agonist) passend is:

- 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Beclometason/Formoterol Allgen is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de componenten van Beclometason/Formoterol Allgen is individueel en dient op de ernst van de ziekte te worden afgestemd. Hiermee dient niet alleen bij de start van een behandeling met een combinatieproduct rekening te worden gehouden, maar ook wanneer de dosis wordt bijgesteld. Indien een individuele patiënt een combinatie van doses nodig heeft die anders is dan de doses die in de combinatie-inhalator beschikbaar zijn, dienen adequate doses bèta-2-agonisten en/of corticosteroïden via individuele inhalatoren te worden voorgeschreven.

Het beclometason-dipropionaat dat in Beclometason/Formoterol Allgen zit, wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootte-verdeling, wat tot een sterker effect leidt dan bij formuleringen van beclometason-dipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometasondipropionaat extrafijn in Beclometason/Formoterol Allgen komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van Beclometason/Formoterol Allgen behoort daarom lager te zijn dan de totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van een niet-extrafijne beclometasondipropionaatformulering.

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

Dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder:

Tweemaal daags één of twee inhalaties.

De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties.

Beclometason/Formoterol Allgen 200/6 mag alleen als onderhoudstherapie worden gebruikt. Een lagere sterkte (Beclometason/Formoterol Allgen 100/6) is beschikbaar voor onderhouds- en verlichtende therapie.

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

De patiënten moeten regelmatig opnieuw door een arts worden beoordeeld, opdat de dosering Beclometason/Formoterol Allgen 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 langdurig onder controle blijven, zou de volgende stap een proef met alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn. Beclometason/Formoterol Allgen 200/6 **dient niet gebruikt te worden bij het afbouwen van de behandeling maar** hiervoor is een lagere sterkte van de beclometasondipropionaat component in dezelfde inhalator beschikbaar (Beclometason/Formoterol Allgen 100/6 microgram).

Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Beclometason/Formoterol Allgen te gebruiken, ook als er geen symptomen zijn.

Speciale patiëntengroepen

Het is niet nodig om de dosis bij oudere patiënten aan te passen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Beclometason/Formoterol Allgen bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Dosisaanbevelingen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Beclometason/Formoterol Allgen 200/6 dient niet gebruikt te worden door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor gebruik per inhalatie.

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 dosisinhalator onder druk is van essentieel belang wil de behandeling succesvol zijn. De patiënt dient te worden geadviseerd om de patiëntenbijsluiter zorgvuldig te lezen en zich aan de gebruiksaanwijzingen te houden zoals die in de bijsluiter staan.

De Beclometason/Formoterol Allgen inhalator is op de achterkant van het aandrijfdeel voorzien van een dosisteller voor de verpakkingen van 120 doses en een dosisindicator voor de verpakkingen van 180 doses, die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Voor de verpakking van de 120 doses wordt er elke keer dat de patiënt de spuitbus indrukt een dosis medicijn vrijgegeven en telt de teller met één af. Voor de verpakking van de 180 doses roteert de teller elke keer dat de patiënt de spuitbus indrukt een klein beetje en wordt het aantal resterende doses weergegeven in intervallen van 20 (180, 160, 140, 120 ...). Patiënten moeten worden geadviseerd de inhalator niet te laten vallen, omdat hierdoor de teller kan aftellen.

Testen van de inhalator

Voor het eerste gebruik van de inhalator of wanneer deze 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 eerste 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.

Gebruik van de inhalator

Als de inhalator is blootgesteld aan extreme kou, moeten patiënten deze een paar minuten met hun handen opwarmen voordat ze deze gebruiken. Ze mogen deze nooit op kunstmatige wijze opwarmen.

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

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.

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

De spuitbus bevat een vloeistof onder druk. Patiënten moeten worden geadviseerd om de spuitbus niet bloot te stellen aan temperaturen hoger dan 50°C en deze niet te doorboren.

Reinigen

De patiënten moeten worden geadviseerd de patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen voor de reinigingsinstructies. Voor regelmatige reiniging van de inhalator dienen patiënten het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen en de buiten- en binnenkant van het mondstuk met een droge doek schoon te wrijven. **Ze mogen het spuitbusje niet uit het plastic aandrijfdeel halen en geen water of andere vloeistoffen gebruiken om het mondstuk te reinigen.**

Patiënten die moeite hebben met het synchroniseren van doseren en inademen, kunnen een AeroChamber Plus® voorzetkamer gebruiken. Zij dienen door hun arts, apotheker of een verpleegkundige geïnstrueerd te worden over het juiste gebruik van de inhalator en voorzetkamer en hun inhalatietechniek dient gecontroleerd te worden om een optimale depositie van de geïnhaleerde medicijnen in de longen te waarborgen. Dit kan door patiënten die de AeroChamber Plus® gebruiken gerealiseerd worden, door zonder onderbreking, één keer langzaam en diep in te ademen door de voorzetkamer, zonder enige vertraging tussen verstuiwing en inhalatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Zoals voor alle inhalatiegeneesmiddelen geldt die corticosteroïden bevatten, dient Beclometason/Formoterol Allgen 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 Beclometason/Formoterol Allgen 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 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 Beclometason/Formoterol Allgen te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Beclometason/Formoterol Allgen kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. De patiënten moet worden verzocht om met de behandeling door te gaan, maar medisch advies in te winnen indien ze de astmasymptomen na aanvang van de Beclometason/Formoterol Allgen-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 Beclometason/Formoterol Allgen worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Beclometason/Formoterol Allgen 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.

De patiënten moeten erop gewezen worden dat ze Beclometason/Formoterol Allgen dagelijks volgens voorschrift moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de dosis Beclometason/Formoterol Allgen geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Beclometason/Formoterol Allgen dient te worden gebruikt (een lagere sterkte Beclometason/Formoterol Allgen 100/6 is beschikbaar, zie ook 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, vermindering van de botmineraaldichtheid, groei retardatie bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom en minder vaak een reeks van psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen).

Het is daarom 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) hebben aangetoond dat door het gebruik van beclometasondipropionaat/formoterol met AeroChamber Plus® voorzetkamer de totale systemische blootstelling aan formoterol niet toeneemt en dat de systemische blootstelling aan beclometason-17-monopropionaat verlaagd wordt ten opzichte van het gebruik van het standaard aandrijfdeel 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 Beclometason/Formoterol Allgen 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 insuluten. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgezet op Beclometason/Formoterol Allgen-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 die langdurig met hoge doses inhalatiecorticosteroïden zijn behandeld, kunnen dit risico ook lopen. In noodsituaties en electieve situaties die stress kunnen veroorzaken, moet men altijd de mogelijkheid van blijvende beperkingen in gedachten houden, in welke gevallen een passende behandeling met corticosteroïden moet worden overwogen. De mate van bijnierverslechtering kan voorafgaand aan electieve procedures specialistisch advies vereisen.

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 te minimaliseren.

Beclometason/Formoterol Allgen bevat 9 mg alcohol (ethanol) per inhalatie, wat equivalent is aan 0,25 mg/kg per dosis van twee inhalaties. De hoeveelheid in twee doses van dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 1 ml wijn of bier. De kleine hoeveelheid alcohol in dit medicijn zal geen merkbare effecten hebben.

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 kunnen de werking van formoterol verzwakken of remmen. Beclometason/Formoterol Allgen mag daarom niet gelijktijdig met bètablokkers (waaronder oogdruppels) worden gegeven, tenzij er dwingende redenen zijn.

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

Concomitante behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica, 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 bèta2-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.

Beclometason/Formoterol Allgen 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 Norfluraan (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 Norfluraan (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 Beclometason/Formoterol Allgen door zwangere vrouwen.

Dierstudies waarin de combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werd gebruikt, wezen op reproductietoxiciteit na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3). 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.

Beclometason/Formoterol Allgen 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 Beclometason/Formoterol Allgen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn uit dierexperimenten, is het redelijk om aan te nemen dat beclometasondipropionaat evenals andere corticosteroïden in de melk wordt uitgescheiden.

Het is niet bekend of formoterol wordt uitgescheiden in moedermelk, maar het is wel in de melk van zogende dieren aangetroffen.

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

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Beclometason/Formoterol Allgen moet worden gestaakt/niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen. In dierstudies bij ratten werd de aanwezigheid van beclometasondipropionaat in hoge doses in de combinatie geassocieerd met verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid en embryotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

Beclometason/Formoterol Allgen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Omdat Beclometason/Formoterol Allgen 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 (Beclometason/Formoterol Allgen) 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 ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis, orale candidiasis	Vaak
	Influenza, orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, oesofageale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, gastro-enteritis, sinusitis, rinitis, pneumonie*	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie	Soms
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische dermatitis	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	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
Zenuwstelselaandoeningen	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	Palpaties, verlenging van gecorrigeerd QT-interval op ECG, verandering ECG, tachycardie, tachyritmie, atriumfibrillatie *	Soms
	Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris	Zelden
Bloedvat-aandoeningen	Hyperemie, flushing	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Hoesten, productieve hoest, keelirritatie, astmatische crisis, farynx erytheem	Soms
	Paradoxe bronchospasmen	Zelden
	Dyspneu, exacerbatie van astma	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, droge mond, dyspepsie, dysfagie, brandend gevoel van lippen, nausea, dysgeusie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Soms
	Groeiretardatie bij kinderen en adolescenten	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Nefritis	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Zeer zelden
Onderzoeken	Toename C-reactieve proteïne, verhoogde bloedplaatjestelling, verhoging vrije vetzuren, verhoging bloedinsuline, verhoging bloedketonlichamen, afname plasmacortisol* Verhoogde bloeddruk	Soms
	Verlaagde bloeddruk	Zelden
	Verminderde botdichtheid	Zeer zelden

*In een belangrijke klinische studie bij COPD-patiënten is één gerelateerd, niet-ernstig geval van pneumonie gemeld door een patiënt die met beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 werd behandeld. Andere bijwerkingen die met beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 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).

Van de waargenomen bijwerkingen worden de volgende doorgaans met formoterol geassocieerd: hypokaliëmie, hoofdpijn, tremor, palpitaties, hoesten, spierspasmen en verlenging van het QTc-interval.

Bijwerkingen die doorgaans 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 Beclometason/Formoterol Allgen 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, vermindering van de botmineraaldichtheid, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom (zie ook rubriek 4.4).

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

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 Beclometason/Formoterol Allgen 100/6 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, palpities, 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 luchtwegziekten. ATC-code: R03AK08.

Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Beclometason/Formoterol Allgen bevat beclometasondipropionaat en formoterol. Deze twee actieve stoffen hebben een verschillend werkingsmechanisme. Evenals bij andere inhalatiecombinaties van corticosteroïden en bèta2-agonisten zijn er additieve effecten wat de vermindering van astma-exacerbaties betreft.

Beclometasondipropionaat

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

Formoterol

Formoterol is 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid voor beclometasondipropionaat/formoterol

In klinische studies bij volwassenen leidde toevoeging van formoterol aan beclometasondipropionaat tot een verbetering van de astmasymptomen en longfunctie en een vermindering van de exacerbaties.

In een 24 weken durend onderzoek was het effect op de longfunctie van een vaste combinatie beclometason en formoterol 100/6 HFA bevatte ten minste gelijk aan dat van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en overtrof dat van beclometasondipropionaat alleen.

De werkzaamheid van beclometason en formoterol 200/6 HFA in vaste combinatie, 2 puffjes tweemaal daags, werd geëvalueerd in een pivotaal onderzoek van 12 weken waarin het effect op de longfunctie werd vergeleken met behandeling met beclometasondipropionaat monotherapie bij astmapatiënten die niet adequaat onder controle waren met eerdere behandeling (hoge dosis ICS of medium dosis-ICS+LABAs combinaties). Het onderzoek toonde de superioriteit aan van beclometason en formoterol 200/6 HFA in vaste combinatie vergeleken met BDP HFA in termen van verandering ten opzichte van baseline in de gemiddelde ochtend PEF vóór de dosis (aangepast gemiddeld verschil 18,53 L).

In een pivotaal onderzoek van 24 weken was het veiligheidsprofiel van beclometasondipropionaat/formoterol 200/6 HFA, 2 puffjes tweemaal daags, vergelijkbaar met dat van een goedgekeurde vaste dosiscombinatie (fluticason/salmeterol 500/50, 1 puffje tweemaal daags). Er werd geen klinisch relevant effect waargenomen met beclometasondipropionaat/formoterol 200/6 HFA op de HPA-as na 6 maanden behandeling. De studie toonde aan dat zowel beclometasondipropionaat/formoterol 200/6 µg als de goedgekeurde vaste dosiscombinatie niet superieur waren aan niet-extrafijne beclometasondipropionaat monotherapie (2000 µg/dag) op de verandering in pre-dosis ochtend FEV1 en percentage van volledige dagen zonder astmasymptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol (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 oppervlakte onder de curve (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 2 uur) 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 onvoorbereide combinatie en was de systemische blootstelling na toediening van de vaste combinatie beclometasondipropionaat/formoterol iets hoger dan bij de onvoorbereide combinatie.

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

Een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers met actieve koolblokkade toonde aan dat de longbiobeschikbaarheid van beclometason-17-monopropionaat in de vaste combinatie 200/6-formulering dosisproportioneel is ten opzichte van die van de 100/6-sterkte voor AUC alleen {gemiddelde verhouding tussen systemische biobeschikbaarheid in de 200/6-formulering en in de 100/6-sterkte gelijk aan 91,63 (90% betrouwbaarheidsinterval: 83,79; 100,20)}. Voor formoterolfumaraat was de gemiddelde verhouding tussen systemische biobeschikbaarheid in de 200/6-formulering en in de 100/6-sterkte gelijk aan 86,15 (90% betrouwbaarheidsinterval: 75,94; 97,74).

In een ander farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers zonder koolstofblokkade, bleek de systemische blootstelling van beclometason-17-monopropionaat in de vaste combinatie 200/6 formulering dosisproportioneel te zijn met betrekking tot die van de 100/6 sterkte {gemiddelde verhouding tussen systemische biologische beschikbaarheid in de 200/6 formulering en in de 100/6 sterkte gelijk aan 89,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 79,8; 99,7)}. De totale systemische blootstelling van formoterolfumaraat was onveranderd; {gemiddelde verhouding tussen systemische biologische beschikbaarheid in de 200/6 formulering en in de 100/6 sterkte gelijk aan 102,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 90,4; 115,5)}.

Het gebruik van de vaste combinatie 200/6 met de Aerochamber Plus® voorzetskamer verhoogde de longafgifte van de actieve metaboliet van beclometasondipropionaat beclometason 17-monopropionaat en formoterol bij gezonde vrijwilligers met respectievelijk 25% en 32%, terwijl de totale systemische blootstelling licht werd verlaagd voor beclometason-17-monopropionaat (met 17%) en formoterol (met 17%) en steeg voor onveranderd beclometasondipropionaat (met 54%).

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, die een sterkere plaatselijke anti-inflammatoire werking dan de prodrug beclometasondipropionaat heeft.

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 pre-systemische 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/uur), 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 eliminatiehalfwaardetijden zijn 0,5 uur en 2,7 uur voor respectievelijk beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Omdat beclometasondipropionaat via esterase-enzymen die in de darmvloeistof, het serum, de longen en de lever aanwezig zijn, een zeer snel metabolisme ondergaat, waarbij de meer polaire producten beclometason-21-monopropionaat, beclometason-17-monopropionaat en beclometason worden gevormd, is het niet aannemelijk dat een leverfunctiestoornis de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van beclometasondipropionaat zal veranderen.

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

Formoterol

Absorptie en distributie

Na inhalatie wordt formoterol uit de longen en uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De fractie van een geïnhaleerde dosis die na toediening met een inhalator (MDI) 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 de belangrijkste plaats voor het metabolisme te zijn. In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet.

Eliminatie

De cumulatieve excretie van formoterol in de urine nam na een enkele inhalatie uit een droogpoederinhalator lineair toe in het dosisbereik van 12-96 µg. Gemiddeld werden 8% en 25% als respectievelijk onveranderd en totaal formoterol uitgescheiden. Op basis van de plasmaconcentraties die werden gemeten na inhalatie van een enkele dosis van 120 µg door 12 gezonde proefpersonen, werd 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 beclometason-17-monopropionaat (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 de vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol worden behandeld.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan (HFA-134a)
Ethanol, watervrij
Zoutzuur, geconcentreerd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Verpakking met 1 spuitbusje voor 120 of 180 doses:

Vóór aflevering aan de patiënt:

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

Na aflevering:

Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 3 maanden.

Dubbele en driedubbele verpakking, van 120 doses:

Voor gebruik: Bewaren in de koelkast (2-8 °C).

Na gebruik: Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 3 maanden.

Waarschuwing: de spuitbus bevat vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
De spuitbus niet doorboren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke verpakking bevat:

- 1 spuitbus (die 120 doses levert), of
- 2 spuitbusjes (die elk 120 doses leveren), of
- 3 spuitbusjes (die elk 120 doses leveren), of
- 1 spuitbus (die 180 doses levert).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enkele verpakking met één aandrijfdeel voor 120 doses of 180 doses

Voor apotheken:

Vul de datum van afgifte aan de patiënt in op het stickertje op de verpakking en plak het op de inhalator. Zorg ervoor dat er een periode van ten minste 3 maanden zit tussen de datum van afgifte en de vervaldatum die op de verpakking is afgedrukt.

Dubbele of driedubbele verpakkingen met twee of drie aandrijfdelen van 120 doses

Telkens wanneer u een inhalator gaat gebruiken, voert u de datum van eerste gebruik in op het stickertje op de verpakking en plakt u het op de inhalator.

De inhalatoren mogen niet worden gebruikt na 3 maanden vanaf het eerste gebruik en mogen nooit worden gebruikt na de vervaldatum die op de doos en het etiket staat na "EXP".

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
The Netherlands

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

RVG 130453

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST