1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qvar Extrafijne Aërosol 50 Inhalator, 50 microgram/dosis, aërosol, oplossing
Qvar Extrafijne Aërosol 100 Inhalator, 100 microgram/dosis, aërosol, oplossing
Qvar Extrafijne Aërosol 50 Autohaler, 50 microgram/dosis, aërosol, oplossing
Qvar Extrafijne Aërosol 100 Autohaler, 100 microgram/dosis, aërosol, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bij elke activatie van Qvar Extrafijne Aërosol komt 50 μg, respectievelijk 100 μg beclometasondipropionaat vrij in het mondstuk van de dosisaërosol.

Hulpstof met bekend effect:
Elke dosis bevat 4,7 mg alcohol (ethanol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Qvar Extrafijne Aërosol Autohaler en Qvar Extrafijne Aërosol Inhalator zijn beide aërosol oplossingen. Qvar Extrafijne Aërosol bevat beclometasondipropionaat opgelost in Norfluraan waardoor een extrafijne dosis-aërosol ontstaat. De aërosoldruppels zijn gemiddeld veel kleiner dan de beclometasondipropionaat deeltjes die afgegeven worden door een CFK-bevattende of droge poeder formulering van beclometasondipropionaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylactische anti-inflammatoire behandeling van astma bronchiale.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Opmerking: de aanbevolen dagdosis van beclometasondipropionaat aërosol oplossing van Qvar Extrafijne Aërosol is een factor 2-2.5 lager dan van de bestaande CFK-bevattende beclometasondipropionaat aërosolen, de gemiddelde dagdosering van een volwassene die 800-1000 μg van een CFK-houdende aërosol gebruikt komt overeen met een dagdosering van 400 μg Qvar Extrafijne Aërosol.

Qvar Extrafijne Aërosol dient alleen geïnhaleerd te worden.

START EN ONDERHOUDSDOSIS VOLWASSENEN:

Bij mild tot matig astma: 50 tot 200 μg tweemaal daags.
In ernstige gevallen: tot 400 μg tweemaal daags.

De maximaal aanbevolen dagdosis bedraagt 800 μg. Een zelfde totale dagdosis in μg van Qvar Extrafijne Aërosol 50 dan wel Qvar Extrafijne Aërosol 100 geeft hetzelfde klinisch effect.
Omwille van de effectiviteit dient Qvar Extrafijne Aërosol regelmatig geïnhaleerd te worden.
Indien patiënten van een CFK-bevattende inhalator omgezet worden naar Qvar Extrafijne Aërosol verdient het aanbeveling onderstaand stappenplan te volgen:

STAP 1: ga na welke dosis van de CFK-houdende beclometasondipropionaat (=BDP) aërosol de meest geschikte is voor de huidige conditie van de patiënt.

STAP 2: bepaal met behulp van de onderstaande tabel de benodigde dosis Qvar Extrafijne Aërosol.

	Totale dagdosis (μg/dag)		
CFK-BDP	**200-250**	**400-500**	**800-1000**
QVAR	100	200	400

Wanneer de symptomen van de patiënt in voldoende mate onder controle zijn, kan de dosis geleidelijk verlaagd worden tot de laagst mogelijk effectieve dosis.
Patiënten dienen duidelijk geïnstrueerd te worden over het gebruik van hun inhalator en het spoelen van de mond na gebruik. Tevens dienen zij er op gewezen te worden dat Qvar Extrafijne Aërosol anders kan smaken en aanvoelen dan een CFK-bevattende inhalator.

Patiënten welke een budesonide inhalator gebruiken kunnen overgezet worden op Qvar Extrafijne Aërosol volgens het volgende schema:

	Totale dagdosis (μg/dag)		
Budesonide	**200**	**800**	**1600**
QVAR	100	400	800

Patiënten op een fluticason inhalator kunnen overgezet worden op dezelfde dagelijkse dosis Qvar Extrafijne Aërosol tot een maximum van 800 microgram per dag.

KINDEREN VAN 5 JAAR EN OUDER:

Bij mild tot matig astma: 50 μg tweemaal daags.

In ernstige gevallen: 100 µg tweemaal daags.
De maximaal aanbevolen dagdosis bij kinderen bedraagt 100 µg tweemaal daags. Als het gebruik van een voorzetkamer noodzakelijk is, kan de AeroChamber Plus of de OptiChamber Diamond voorzetkamer gebruikt worden. Hierdoor blijft de extra fijne dosis-aërosol gehandhaafd. Deze voorzetkamers worden geleverd met een masker (bedoeld voor gebruik door jongere kinderen) of een mondstuk (voor gebruik door oudere kinderen of volwassenen). De OptiChamber Diamond kan ook geleverd worden met de CountAir dosisteller. Volgens de richtlijnen gaat, indien mogelijk, de voorkeur uit naar een inhalatiemiddel met een dosisteller of -indicator om het gebruik van een lege inhalator te voorkomen.

BIJZONDERE PATIËNTENGROEPEN:

Er zijn geen speciale aanbevelingen voor ouderen en patiënten met gestoorde lever- en/of nierfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Longtuberculose, herpes simplex, status astmaticus en overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Qvar Extrafijne Aërosol is niet geïndiceerd voor de onmiddellijke verlichting van astma-aanvallen of status astmaticus. Individuele patiënten kunnen verschillen voor wat betreft hun gevoeligheid voor systemische effecten van inhalatiesteroïden.

Beclometason wordt, evenals andere inhalatiesteroïden, via de longen geabsorbeerd en komt zo in de algemene circulatie. Beclometason en zijn metabolieten kunnen aanleiding geven tot meetbare onderdrukking van de bijnierschors. Echter klinisch onderzoek heeft aangetoond dat, in een dosis tot 800 µg per dag bij volwassenen en tot 200 µg per dag bij kinderen, de waarden voor de bijnierschorsfunctie zich in het normaalwaarde gebied bevinden.
Wanneer de voorgeschreven dosis Qvar Extrafijne Aërosol niet langer effectief is of de symptomen verergeren, dan dient de patiënt overleg te plegen met de behandelend arts teneinde de therapie te evalueren.

Inhalatiecorticosteroïden kunnen, vooral bij hoge en over langere periodes toegediende doses, tot systemische effecten leiden. Mogelijke systemische effecten omvatten o.a. remming van de bijnierschorsfunctie, vertraagde groei bij kinderen en jongeren, verminderde botdensiteit, cataract, glaucoom, wazig zien en minder vaak kan een reeks psychologische of gedragseffecten ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie en agressie (voornamelijk bij kinderen). Het is daarom van groot belang dat de dosis inhalatiecorticosteroïden op de laagste waarde wordt ingesteld, waarbij de symptomen effectief worden bestreden.

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

Het is aanbevolen de groei van kinderen die lange tijd met inhalatiecorticosteroïden worden behandeld regelmatig te controleren. Indien de groei geremd wordt, dient de behandeling te worden herzien en, indien mogelijk, dient te worden getracht om de dosis inhalatiecorticosteroïden te verminderen tot de laagste effectieve waarde waarbij de symptomen effectief worden bestreden.

Bij patiënten die omgeschakeld zijn van orale corticosteroïd behandeling naar inhalatietherapie, kan het nodig zijn gedurende perioden van stress of wanneer een luchtwegobstructie of mucus de absorptie via inhalatie verhinderen, snel additioneel corticosteroïden per os te geven.

Aan patiënten die gedurende langere perioden systemisch met corticosteroïden zijn behandeld, met een hoge dosis, of beide, dient bijzondere aandacht te worden besteed wanneer zij omschakelen op inhalatietherapie. Herstel van de onderdrukte bijnierschors functie, veroorzaakt door langdurige systemische therapie, verloopt langzaam.
De astmatische aandoening van de patiënt dient stabiel te zijn alvorens naast systemische steroïden eveneens steroïden per inhalatie te geven.
Na circa 7 dagen dient het stopzetten van de systemische behandeling geleidelijk te geschieden door de dagelijkse orale dosis prednisolon, of een equivalent, met 1-2,5 mg te verminderen, met intervallen van minstens 1 week.

De meeste patiënten kunnen zonder problemen en met behoud van hun respiratoire functies omgezet worden naar inhalatiesteroïden. De eerste maanden na de omzetting is echter oplettendheid geboden totdat de bijnierschorsfunctie zich weer volledig heeft hersteld en de patiënt zonder suppletie in staat is crisissituaties zoals bijv. trauma, operaties of ernstige infecties te doorstaan. Het verdient aanbeveling zulke patiënten in voorkomende situaties systemisch corticosteroïden toe te dienen. De dosering van de inhalatiesteroïden dient dan verhoogd te worden en na het staken van de systemische toediening weer geleidelijk verlaagd te worden tot het onderhoudsniveau.
Na substitutie van systemische corticosteroïden kunnen allergische verschijnselen optreden, zoals rhinitis allergica en eczeem, die vroeger door algemene corticosteroïden werden onderdrukt. Deze dienen adequaat behandeld te worden met antihistaminica of een locale therapie.

<u>Hulpstoffen</u>
Ethanol
Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit medicijn. Dit is zo weinig dat de patiënt hier niets van merkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Beclometason is minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroïden, en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, cobicistat) kan echter niet worden uitgesloten, en derhalve worden voorzichtigheid en passende controle geadviseerd bij het gebruik van dergelijke middelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel kan, voor zover bekend, zonder gevaar voor de vrucht, overeenkomstig het voorschrift, worden gebruikt in de zwangerschap. Studies in dieren met het drijfgas norfluraan hebben geen bijzonderheden aangetoond.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Qvar Extrafijne Aërosol.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder rashes, urticaria, pruritus en erytheem, en oedeem van oog, gezicht, lippen en keel (angio-oedeem)
Psychische stoornissen	Niet bekend	Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressie gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Paradoxale bronchospasmen[1] Heesheid[2] Candidiasis van mond en keel[2]

Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)

[1] Evenals bij andere inhalatietherapieën, kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” na inhalatie. In dergelijke gevallen is onmiddellijke behandeling nodig met een kortwerkende bronchodilator per inhalatie.
Onmiddellijk dient het gebruik van QVAR dan te worden gestaakt, en een alternatieve therapie te worden gestart.

[2] Bij het gebruik van beclometasondipropionaat per inhalatie kan incidenteel heesheid optreden. In zeldzame gevallen is candidiasis van mond en keel gemeld. Ter vermindering van de kans op heesheid en candidiasis verdient het aanbeveling na de inhalatie de mond goed te spoelen met water.

Inhalatiecorticosteroïden kunnen, vooral bij hoge en over langere periodes toegediende doses, tot systemische effecten leiden. Mogelijke systemische effecten omvatten o.a. remming van de bijnierschorsfunctie, vertraagde groei bij kinderen en jongeren, verminderde botdensiteit, cataract en glaucoom en verhoogde gevoeligheid van de huid voor bloeduitstortingen.

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

Acute overdosering veroorzaakt in het algemeen geen problemen. Het enige nadelige effect dat kan optreden na de inhalatie van grote hoeveelheden geneesmiddel gedurende een korte tijd, is de onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Specifieke maatregelen hoeven in een dergelijk geval niet genomen te worden. De behandeling met Qvar Extrafijne Aërosol dient voortgezet te worden met de aanbevolen dosering; de bijnierschorsfunctie herstelt zich na circa twee dagen.

In het geval van de inname van zeer hoge doses beclometasondipropionaat gedurende langere periode kan naast onderdrukking van de bijnierschorsfunctie atrofie optreden van de bijnierschors. In dergelijke gevallen dient de patiënt behandeld te worden als zijnde steroïd afhankelijk en omgezet te worden op een geschikte onderhoudsdosering met systemische corticosteroïden, zoals prednison. Wanneer de patiënt weer stabiel is kan deze weer overgezet worden naar de aanbevolen dosis Qvar Extrafijne Aërosol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden, inhalatie, ATC-code: R03BA01

Beclometasondipropionaat is een synthetisch glucocorticosteroïd met een anti-inflammatoir effect in de longen en een lage systemische activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Depositie studies met radiogelabeld materiaal hebben aangetoond dat een groot deel van het geneesmiddel (meer dan 55% van de hoeveelheid die het mondstuk verlaat [= ex-actuator]) neerslaat in de long en een klein deel (minder dan 35% ex-actuator) neerslaat in de oropharynx. In vergelijking met de bestaande CFK-beclometasondipropionaat formuleringen heeft Qvar Extrafijne Aërosol hierdoor een gelijkwaardig therapeutisch effect bij een 2-2,5 maal lagere totale dagdosis.

Het farmacokinetisch profiel toont aan dat de piekserumconcentratie van BOH (= het totaal van beclometasondipropionaat en monopropionaat) na een eenmalige en een meermalige toediening bereikt wordt na 30 minuten. De piekwaarde na inhalatie van 100, 200 en 400 μg neemt lineair toe en bedraagt na de inhalatie van 800 μg, 2ng/ml.
Farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meermalige doses toont aan dat een dosis van 200 μg Qvar Extrafijne Aërosol en 400 μg van een beclometasondipropionaat dosis-aërosol met CFK's (CFK-BDP) vergelijkbare BOH niveaus bereiken.
Farmacodynamische studies bij patiënten met mild astma die gedurende 14 dagen Qvar Extrafijne Aërosol inhaleerden, hebben aangetoond dat er een lineair verband bestaat tussen de afname van het ongebonden cortisol in de urine, de toegediende dosis en de totale BOH-spiegels.
Een dagdosis van 800 μg Qvar Extrafijne Aërosol geeft een vergelijkbare afname van de hoeveelheid vrij cortisol in de urine als een zelfde dosis CFK-BDP. De veiligheidsmarge van Qvar Extrafijne Aërosol is derhalve groot wanneer de dosis lager is dan CFK-BDP.

Farmacokinetisch onderzoek bij kinderen toont aan dat de A.U.C. (17-BMP) bij Qvar Extrafijne Aërosol toegediend via de Autohaler bij een dosis van 200 μg overeenkomt met de A.U.C. bij een CFK-BDP inhalator met voorzetkamer bij een dosis van 400 μg.
Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij andere bijzondere patiënten-populaties.

Beclometasondipropionaat en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de faeces. Tussen de 10 en 20 % van een orale dosis wordt geconjugeerd of als metabolieten uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

<u>Norfluraan</u>
Dierexperimenten hebben aangetoond dat bij doseringen norfluraan die overeenkomen met het

blootstellingsniveau bij de mens, norfluraan geen significante farmacologische effecten vertoont. Toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering van zeer hoge doseringen heeft aangetoond dat de veiligheidsmarge gebaseerd op systemische blootstelling zeer ruim is. Norfluraan is niet genotoxisch. De in een langdurige studie bij de rat waargenomen Leydigcel tumoren zijn niet relevant voor de mens.

Beclometasondipropionaat
Toxicologisch onderzoek met dit product bij ratten en honden heeft geen andere dan de reeds bestaande bijwerkingen aan het licht gebracht bij steroïdgebruik waaronder veranderingen in lymfeweefsel zoals afname van het gewicht van de thymus, milt en bijnier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan (HFA-134a), ethanol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Directe blootstelling aan zonlicht, hitte of vorst dient vermeden te worden.
De container bevat een vloeistof onder druk. De container mag niet doorboord worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Gesloten canister onder druk inclusief doseerventiel met 100 of 200 doses.
Hoofdbestanddeel canister is aluminium, de Inhalator bestaat uit polyethyleen en het hoofdbestanddeel van de Autohaler is Acrylonitril Butadieen Styreen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik dient de patiënt de gebruiksaanwijzing goed te lezen.

Het canister staat onder druk en dient derhalve niet doorboord of in het vuur geworpen te worden.

Indien het noodzakelijk is dat de patiënt een voorzetkamer gebruikt bij Qvar Extrafijne Aërosol, wordt de AeroChamber Plus of de OptiChamber Diamond aanbevolen. De inhalator wordt in de voorzetkamer gestoken. Door op de inhalator te drukken wordt het geneesmiddel in de voorzetkamer verstoven. De patiënt kan vervolgens rustig inhaleren.
Bij de AeroChamber Plus moet de Flow-Vu indicator bovenop de voorzetkamer naar de patiënt toe bewegen bij het inademen door de voorzetkamer en terug van hem af bij het uitademen. Dit geeft aan dat de patiënt goed ademt door de voorzetkamer. Op de OptiChamber Diamond zit aan de bovenkant een uitademventiel dat visueel feedback geeft aan de patiënt of zorgverlener over het juiste gebruik.

De instructies over het gebruik van de voorzetkamers of de CountAir dosisteller zijn te vinden in de productinformatie van deze producten.

Qvar Extrafijne Aërosol geeft altijd dezelfde dosis af, ook wanneer:
- de inhalator niet geschud wordt door de patiënt
- de patiënt niet wacht tussen de afzonderlijke inhalaties
- de inhalator gedurende maximaal veertien dagen in elke willekeurige positie bewaard is
- de bewaartemperatuur daalt tot maximaal -10°C.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 21937, Qvar Extrafijne Aërosol 50 Inhalator
RVG 21938, Qvar Extrafijne Aërosol 100 Inhalator
RVG 21939, Qvar Extrafijne Aërosol 50 Autohaler
RVG 21940, Qvar Extrafijne Aërosol 100 Autohaler

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

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 december 1998
Datum van laatste verlenging: 29 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 21 maart 2023

0223.12v.FN