

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram/dosis Vincion, 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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing.

De houder bevat een kleurloze tot gelige oplossing.

Het spuitbusje is gemonteerd in een plastic houder met een mondstuk en voorzien van een beschermkapje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de componenten van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion is individueel en dient op de ernst van de ziekte te worden afgestemd. Hiermee dient niet alleen bij de start van een behandeling met een combinatieproduct rekening te worden gehouden, maar ook wanneer de dosis wordt bijgesteld. Indien een individuele patiënt een combinatie van doses nodig heeft die anders is dan de doses die in de combinatie-inhalator beschikbaar zijn, dienen adequate doses bèta-2-agonisten en/of corticosteroïden via individuele

inhalatoren te worden voorgeschreven.

Het beclometasondipropionaat dat in Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion zit, wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootteverdeling, wat tot een sterker effect leidt dan formuleringen van beclometason-dipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometasondipropionaat extrafijn in

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis

beclometasondipropionaat toegediend door middel van

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion behoort daarom lager te zijn dan de totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van een niet-extrafijne beclometasondipropionaat-formulering.

Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer een patiënt overschakelt van een niet-extrafijne beclometasondipropionaat-formulering op Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion. 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 twee inhalaties.

De maximale dagelijkse dosis is 4 inhalaties.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion dient alleen als

onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Een lagere sterkte

(Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 100/6 Vincion) is beschikbaar voor onderhouds- en 'zo nodig' behandeling.

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

Patiënten dienen regelmatig op controle te komen bij een arts, zodat de dosering van

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt aangepast. De dosis dient te worden getitreerd naar de laagste dosis waarop de symptomen effectief onder controle blijven. Indien de symptomen met de laagste aanbevolen dosering onder controle blijven, dan zou de volgende stap het gebruik van alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion **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 (Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 100/6 microgram/dosis Vincion, aërosol, oplossing).

Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion dient niet gebruikt te

worden door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion is bestemd 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 dosisaërosol is van essentieel belang wil de behandeling succesvol zijn. De patiënt dient te worden geadviseerd om de patiëntenbijsluiter zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiter staan.

De 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 elke keer als de patiënt op de inhalator drukt een dosis worden vrijgegeven en zal de dosisteller met 1 aftellen. 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 de eerste test dient de dosisteller '120' aan te geven.

Gebruik van de inhalator

Indien de inhalator aan extreme kou is blootgesteld, dienen patiënten het voor het gebruik gedurende enkele minuten op te warmen met hun handen. Nooit met kunstmatige middelen opwarmen.

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

1. Patiënten dienen het beschermkapje van het mondstuk te verwijderen en te controleren of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil of andere vreemde voorwerpen.
2. Patiënten dienen zo langzaam en diep mogelijk uit te ademen.
3. Patiënten dienen de houder verticaal te houden met het grote deel van de houder naar boven gericht en de lippen om het mondstuk te plaatsen zonder op het mondstuk te bijten.
4. Tegelijkertijd dienen de patiënten 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 zolang mogelijk de adem 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.

Om nog een dosis te inhaleren 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 te controleren. Patiënten moet 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 dosisteller 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). De houder bevat een vloeistof onder druk. Patiënten moet worden geadviseerd de inhalator niet aan temperaturen hoger dan 50°C bloot te stellen en de houder niet te doorboren.

Reinigen

De patiënten moeten worden geadviseerd de patiëntenbijsluiter zorgvuldig te lezen voor de reinigingsinstructies. Voor regelmatige reiniging van de inhalator dient het beschermkapje van het mondstuk te worden verwijderd en de buiten- en binnenkant van het mondstuk met een droge doek te worden schoongewreven. Ze moeten het aluminiumbusje niet uit het plastic aandrijfdeel halen en 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 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 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

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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, congestief 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion wordt gebruikt door patiënten met thyreotoxicose, 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion - 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion dagelijks volgens voorschrift moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion-dosis geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion dient te worden gebruikt (hiervoor is de lagere sterkte Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 100/6 microgram/dosis Vincion, aerosol, oplossing 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, groeiretardatie bij kinderen en adolescenten, 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 rubriek 5.2) tonen aan dat door het gebruik van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion met AeroChamber Plus voorzetkamer de totale systemische blootstelling aan formoterol niet toeneemt en dat de systemische blootstelling aan beclometason-17-monopropionaat verlaagd wordt ten opzichte van het gebruik van de standaard inhalator alleen. De hoeveelheid onveranderd beclometasondipropionaat dat de systemische circulatie vanuit de longen bereikt neemt toe. Echter, aangezien de totale systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat plus de actieve metaboliet niet verandert, wordt het risico op systemische effecten bij gebruik van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 insulaten. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgezet op Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion-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. De patiënten moet worden geadviseerd om de mond met water te spoelen, met water te gorgelen of de tanden te poetsen na inhalatie van de voorgeschreven dosis, teneinde het risico op orofaryngeale candida-infectie zo klein mogelijk te maken.

Visusstoornis

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

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion bevat een kleine hoeveelheid ethanol (alcohol), 9 mg per inhalatie. Dit komt overeen met 0,25 mg/kg lichaamsgewicht bij 2 inhalaties.

In normale doses is de hoeveelheid ethanol verwaarloosbaar en vormt zij geen risico voor de patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

Farmacodynamische interacties

Bètablokkers kunnen de werking van formoterol afzwakken of remmen. Daarom dient Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion niet tezamen met bètablokkers (waaronder oogdruppels) gegeven worden tenzij er dwingende redenen voor 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, procainamide, 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 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.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Er is nog geen ervaring met gebruik van het drijfgas HFA-134a bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Dierproeven naar de effecten van HFA-134a hebben echter geen klinisch relevante bijwerkingen aangetoond op de voortplantingsfunctie en de embryofetale ontwikkeling.

Er zijn geen relevante klinische gegevens met betrekking tot het gebruik van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat Vincion 200/6 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.

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion voor te schrijven als de verwachte voordelen opwegen tegen de nadelen.

Er dient een besluit te worden genomen of de borstvoeding gestaakt dient te worden of dat de behandeling met Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion gestaakt dan wel niet begonnen wordt. Hierbij dient het belang van de borstvoeding voor het kind afgewogen te worden tegen het belang van de behandeling voor de moeder.

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

Het is onwaarschijnlijk dat Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion enig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Omdat Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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 (beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat) en afzonderlijk toegediend, worden hieronder vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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	Faryngitis, orale candidiasis	Vaak

aandoeningen	Influenza, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, oesofageale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, gastro-enteritis, sinusitis, rinitis, pneumonie*	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, tachyritmie, atriumfibrillatie*	Soms
	Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloedvat-aandoeningen	Hyperemie, flushing	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Hoesten, productieve hoest, keelirritatie, astmatische crisis, farynx-erytheem	Soms
	Paradoxe 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 toedieningsplaats-stoornissen	Perifeer oedeem	Zeer zelden
Onderzoeken	Verhoging C-reactieve proteïne, verhoogde bloedplaatjestelling, toename vrije vetzuren, verhoging bloedinsuline, verhoging bloedketonlichamen, afname plasmacortisol*	Soms
	Verhoogde bloeddruk	Soms
	Verlaagde bloeddruk	Zelden
	Verminderde botdichtheid	Zeer zelden

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

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxe bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4). 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 Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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).

Overgevoelighedsreacties waaronder uitslag, 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 beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 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

Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 Vincion 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 beclometasondipropionaat/formoterol 100/6 microgram op de longfunctie ten minste gelijk aan dat van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en groter dan dat van beclometasondipropionaat alleen.

De werkzaamheid van beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram, 2 inhalaties twee keer per dag, is onderzocht in een 12 weken durend, belangrijk onderzoek waarbij het effect op de longfunctie werd vergeleken met beclometasondipropionaat-monotherapie bij patiënten met astma die niet voldoende onder controle was met eerdere behandeling (hoge dosis ICS of gemiddelde dosis ICS+LABA's combinaties). Het onderzoek toonde superioriteit aan van beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram in vergelijking tot BDP HFA wat betreft de verandering van de uitgangswaarde van de gemiddelde PEF voor de ochtenddosering (aangepast gemiddelde verschil 18.53 l).

In een 24 weken durende studie was het veiligheidsprofiel van Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram, 2 inhalaties b.i.d., vergelijkbaar met dat van een goedgekeurde vaste dosiscombinatie (fluticason/salmeterol 500/50, 1 dosis b.i.d.). Na 6 maanden behandeling had Beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram geen klinisch relevant effect op de hypofyse- bijnierschors-as. De studie toonde aan dat zowel beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram als de goedgekeurde vaste combinatie niet superieur waren aan monotherapie met niet-extrafijn beclometasondipropionaat (2000 µg/dag) wat betreft de verandering in 'pre-dose' ochtend FEV1 en het percentage gehele dagen zonder astmasymptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat (4 doses van 100/6 microgram)

of een enkelvoudige dosis beclometason-dipropionaat CFK (4 doses van 250 microgram) en formoterol HFA (4 doses van 6 microgram), waren de 'Area under the 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 beclometason-dipropionaat 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 beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat iets hoger dan bij de geïmproviseerde combinatie.

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

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die vooraf geactiveerde kool hadden ingenomen toonde aan dat de biologische beschikbaarheid via de longen van beclometason-17-monopropionaat in beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram dosisproportioneel is met die van de 100/6 sterkte, uitsluitend wat betreft de AUC {gemiddelde ratio tussen systemische biobeschikbaarheid van de 200/6 en 100/6 sterkte was 91,63 (90% betrouwbaarheidsinterval: 83,79; 100,20)}. De gemiddelde ratio tussen de systemische biobeschikbaarheid van formoterolfumaraat in de 200/6 en de 100/6 sterkte was 86,15 (90% betrouwbaarheidsinterval: 75,94; 97,74).

In een ander farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die voorafgaande geen actieve kool hadden ingenomen, bleek de systemische blootstelling aan beclometason-17-monopropionaat van de beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram formulering dosisproportioneel te zijn aan die van de 100/6 formulering {gemiddelde ratio tussen systemische biobeschikbaarheid van de 200/6 en 100/6 sterkte was 89,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 79,8; 99,7)}. De totale systemische blootstelling aan formoterolfumaraat was onveranderd {gemiddelde ratio tussen de systemische blootstelling formoterolfumaraat in de 200/6 en de 100/6 sterkte was 102,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 90,4; 115,5)}.

In een studie met gezonde vrijwilligers verhoogt het gebruik van beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram met de AeroChamber PlusTM voorzetskamer de longdepositie van beclometason-17-monopropionaat, de actieve metaboliet van beclometasondipropionaat, en van formoterol met respectievelijk 25 en 32% in vergelijking met gebruik van de standaard inhalator. De totale systemische blootstelling nam licht af voor beclometason-17-monopropionaat (met 17%) en formoterol (met 17%) en nam toe 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. 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/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 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 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 corticosteroïden aan zwangere dieren afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt, waaronder een gespleten gehemelte en intra-uteriene groeiretardatie, en het is aannemelijk dat de effecten die met combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden gezien, te wijten zijn aan beclometasondipropionaat. Deze effecten werden alleen gezien bij hoge systemische blootstelling aan de actieve metaboliet van 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 al waargenomen wanneer maternale plasmaspiegels van formoterol lager waren dan de spiegels die te verwachten zijn bij patiënten die met beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat worden behandeld.

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

Preklinische gegevens met betrekking tot het CFK-vrije drijfgas 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)

Watervrije ethanol

Zoutzuur (E507)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór uitlevering aan de patiënt:

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

Na uitlevering:

Voor eerste gebruik:

Bewaren in de koelkast (2-8 °C)

Na eerste gebruik:

Bewaren beneden 25 °C (maximaal 3 maanden).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke verpakking bevat één of twee spuitbusjes met elk 120 inhalaties.

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.

Al het niet gebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient volgens de geldende lokale richtlijnen te worden afgevoerd.

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

Vincion B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 129831

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST