

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inuvair 200/6 microgram per 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 vrijgekomen 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 geelachtige oplossing.

De houder zit in een plastic aandrijfdeel dat een mondstuk bevat en voorzien is van een beschermkapje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inuvair 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.

Inuvair is geïndiceerd voor volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Inuvair is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma. De dosering van de componenten van Inuvair 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 Inuvair zit, wordt gekenmerkt door een extrafijne deeltjesgrootteverdeling, wat tot een sterker effect leidt dan formuleringen van beclometasondipropionaat met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram beclometasondipropionaat extrafijn in

Inuvair komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering). De totale dagelijkse dosis beclometasondipropionaat toegediend door middel van Inuvair 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 Inuvair. 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.

Inuvair 200/6 dient alleen als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Een lagere sterkte (Inuvair 100/6) is beschikbaar voor onderhouds- en symptoombehandeling.

Patiënten moeten aangeraden worden om hun aparte snelwerkende bronchodilator steeds als noodmedicatie bij zich te hebben.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden herbeoordeeld, opdat de Inuvair-dosering 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 laagste aanbevolen dosering onder controle blijven, zou de volgende stap een proef met alleen een inhalatiecorticosteroïde kunnen zijn.

Inuvair 200/6 **dient niet gebruikt te worden als step-down behandeling** maar een lagere sterkte van de beclomethasondipropionaat component in dezelfde inhalator is beschikbaar voor 'step-down'-behandeling (Inuvair 100/6 microgram).

Patiënten dienen te worden geadviseerd elke dag Inuvair 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 Inuvair bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Dosisaanbevelingen voor kinderen en adolescenten onder de 18 jaar:

Inuvair 200/6 dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Wijze van toediening

Inuvair is bestemd voor 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 patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiters staan.

Inuvair is voorzien van een teller op de achterkant van de inhalator die aangeeft hoeveel doses er overblijven. Voor de 120 doses presentatie wordt telkens wanneer de patiënt op de houder drukt een dosis van het geneesmiddel vrijgegeven en telt de dosisteller met 1 dosis af. Voor de 180 doses presentatie verdraait de dosisindicator met een kleine hoeveelheid telkens wanneer de patiënt op de houder drukt en wordt het aantal resterende doses weergegeven in intervallen van 20. Patiënten dienen geadviseerd te worden om de inhalator niet te laten vallen, omdat dit ervoor kan zorgen dat de dosisteller aftelt.

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 (voorbereiding). Voor de voorbereiding van de 120 of 180 doses drukhouders, moet de teller/indicator respectievelijk 121 of 180 aangeven. Nadat de inhalator voor de eerste keer getest werd, moet de teller 120 of 180 aangeven.

Gebruik van de inhalator:

Indien de inhalator blootgesteld werd aan ernstige koude, dienen de patiënten de inhalator voor het gebruik gedurende enkele minuten met hun handen te verwarmen. De inhalator mag nooit op kunstmatige wijze verwarmd worden.

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 de patiënten de inhalator met de beschermkap af te sluiten en de dosisteller te controleren.

Patiënten dienen geadviseerd te worden een nieuwe inhalator te halen wanneer de dosisteller of de dosisindicator het getal 20 aangeeft. Ze moeten stoppen met het gebruik van de inhalator wanneer de teller op 0 staat, omdat de resterende hoeveelheid in het toestel mogelijks niet voldoende is 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 oplossing onder druk. Patiënten dienen geadviseerd te worden om de houder niet bloot te stellen aan temperaturen hoger dan 50 °C en de houder niet te doorboren.

Reinigen

De patiënten moeten worden geadviseerd de patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen voor de reinigingsinstructies. Voor regelmatige reiniging van de inhalator dient de beschermkapje van het mondstuk te worden verwijderd en de buiten- en binnenkant van het mondstuk met een droge doek te worden schoongewreven. **Ze mogen de houder niet uit het aandrijfdeel verwijderen en geen water of andere vloeistof gebruiken om het mondstuk te reinigen.**

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 de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Inuvair dient met voorzichtigheid (eventueel onder controle) te worden gebruikt bij patiënten met cardiale aritmieën, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyarritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ischemische hartziekte, ernstig hartfalen, ernstige arteriële hypertensie en aneurysma.

Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, hetzij congenitaal, hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen (QTc > 0,44 seconden). Formoterol kan ook zelf een verlenging van het QTc-interval teweegbrengen.

Voorzichtigheid is tevens vereist wanneer Inuvair 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 Inuvair 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 Inuvair 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 Inuvair 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 Inuvair te beginnen tijdens een exacerbatie of indien ze sterk verergerend of acuut verslechterend astma hebben. Tijdens behandeling met Inuvair 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 Inuvair-behandeling niet onder controle krijgen of deze verergeren.

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

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

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

De patiënten moeten erop gewezen worden dat ze Inuvair dagelijks volgens voorschrift moeten gebruiken, ook als ze geen symptomen hebben.

Wanneer de astmasymptomen onder controle zijn, kan worden overwogen om de Inuvair-dosis geleidelijk te verminderen. Het is belangrijk om de patiënten regelmatig te beoordelen wanneer de behandeling wordt afgebouwd. De laagst effectieve dosis van Inuvair dient te worden gebruikt (een lagere sterkte Inuvair 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, 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 sectie 5.2) tonen aan dat door het gebruik van Inuvair 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 Inuvair met genoemde voorzetkamer niet verhoogd.

Langdurige behandeling van patiënten met hoge doses inhalatiecorticosteroiden kan tot bijniersuppressie en een acute bijniercrisis leiden. Met name kinderen jonger dan 16 jaar die beclometasondipropionaat innemen/inhaleren in hogere dan de aanbevolen doses lopen dit risico. Situaties die een acute bijniercrisis kunnen uitlokken zijn trauma's, operaties, infecties of een snelle verlaging van de dosering. Kenmerkend is dat de optredende symptomen vaag zijn en kunnen bestaan uit anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie, verlaagd bewustzijnsniveau, hypoglykemie en insulden. Tijdens perioden van stress of electieve chirurgie dient additionele systemische corticosteroïdebescherming te worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgezet op Inuvair-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 inhalatiecorticosteroiden overgaan, kan behoorlijk lang risico op een verminderde bijnierreserve blijven bestaan. Patiënten die in het verleden hoge doses 'nood'-corticosteroiden nodig hebben gehad of langdurig met hoge doses inhalatiecorticosteroiden zijn behandeld, 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.

Inuvair bevat een kleine hoeveelheid ethanol (alcohol), 9 mg per inhalatie, wat equivalent is aan 0,25 mg/kg per dosis van twee inhalaties. In normale doses is de hoeveelheid ethanol verwaarloosbaar en vormt zij geen risico voor de patiënt.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

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 corticosteroiden, 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 het effect van formoterol verzwakken of afremmen. Inuvair dient daarom niet samen met bètablokkers (waaronder oogdruppels) gegeven te worden, 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 bèta-2-sympathicomimetica verminderen.

Concomitante behandeling met monoamino-oxidaseremmers, waaronder middelen met dezelfde eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties versneld teweegbrengen. Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die concomitante anesthesie krijgen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Concomitante behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een eventueel hypokaliëmis effect van bèta-2-agonisten versterken (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën versterken bij patiënten die met digitalisglycosiden worden behandeld.

Inuvair 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 klinische gegevens beschikbaar bij mensen. In dierstudies met ratten, werden hoge doses beclometasondipropionaat in de vaste combinatie in verband gebracht met verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid en embryotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

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

Er zijn geen relevante klinische gegevens met betrekking tot het gebruik van Inuvair door zwangere vrouwen. Dierproeven waarin de combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werd gebruikt, wezen op reproductietoxiciteit na hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Vanwege de tocolytische effecten van bèta-2-sympathicomimetische middelen dient in de aanloop tot de bevalling speciale voorzichtigheid te worden betracht.

Formoterol dient niet te worden aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en met name aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling, tenzij er geen andere (veiliger) gevestigde behandelingsmogelijkheid bestaat.

Inuvair 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 Inuvair 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 menselijke moedermelk, maar het is wel in de melk van zogende dieren aangetroffen. Aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen Inuvair voor te schrijven als de verwachte voordelen opwegen tegen de nadelen.

Rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby versus het voordeel van de behandeling voor de moeder, dient een beslissing genomen te worden aangaande het stoppen van de borstvoeding of het stoppen/staken van de Inuvair therapie.

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

Het is onwaarschijnlijk dat Inuvair enig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Omdat Inuvair 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 (Inuvair) en afzonderlijk toegediend, worden hieronder vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) en zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

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

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 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	Palpataties, verlenging van gecorrigeerd QT-interval op ECG, verandering ECG, tachycardie, tachyritmie, voorkamerfibrillatie*	Soms
	Ventriculaire extrasystolen, angina pectoris	Zelden
Bloedvat-aandoeningen	Hyperemie, flushing	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Hoesten, productieve hoest, keelirritatie, astmatische crisis	Soms
	Paradoxe bronchospasmen	Zelden

	Dyspnoe, exacerbatie van astma	Zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, droge mond, dyspepsie, dysfagie, brandend gevoel van lippen, nausea, dysgeusie	Soms
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen, myalgie	Soms
	Groeiretardatie bij kinderen en adolescenten	Zeer zelden
Nier- en urineweg-aandoeningen	Nefritis	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Zeer zelden
Onderzoeken	Verhoging C-reactieve proteïne, verhoogde bloedplaatjestelling, toename vrije vetzuren, verhoging bloedinsuline, verhoging bloedketonlichamen, verlaagde bloedcortisolspiegel*	Soms
	Verhoogde bloeddruk	Soms
	Verlaagde bloeddruk	Zelden
	Verminderde botdichtheid	Zeer zelden

*In een pivotale klinische studie bij COPD-patiënten, werd één gerelateerd niet ernstig geval van pneumonie gemeld bij een patiënt behandeld met Inuvair 100/6. Andere waargenomen bijwerkingen met Inuvair 100/6 bij COPD klinische studies waren: verlaagde bloedcortisolspiegel en voorkamerfibrillatie.

Evenals bij andere inhalatiemedicatie kunnen paradoxale bronchospasmen optreden (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik').

Van de waargenomen bijwerkingen worden de volgende typisch met formoterol geassocieerd: hypokaliëmie, hoofdpijn, tremor, palpitaties, 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 Inuvair wordt gecontinueerd.

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden (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, groei retardatie 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij astmapatiënten zijn inhalatiedoses van Inuvair 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, palpitations, 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: Middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen:

Adrenergica, Middelen voor inhalatie

ATC-code: R03 AK08

Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Inuvair 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 Inuvair 100/6 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 Inuvair 200/6, 2 inhalaties tweemaal per dag, werd onderzocht in een 12 weken durende pivotale studie waarbij het effect op de longfunctie vergeleken werd versus een behandeling met beclometasondipropionaat monotherapie bij astma-patiënten die niet voldoende onder controle waren met een eerdere behandeling (hoge doses ICS of medium doses ICS + LABAs combinaties). De studie toonde superioriteit van Inuvair 200/6 tegenover BDP HFA aan in termen van verandering in de gemiddelde pre-dosis ochtend PEF ten opzichte van de uitgangswaarde (genormaliseerde gemiddeld verschil 18,53L).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die werden behandeld met een vaste combinatie Inuvair (4 doses van 100/6 microgram) of een enkelvoudige dosis beclometasondipropionaat CFK (4 doses van 250 microgram) en Formoterol HFA (4 doses van 6 microgram), waren de AUC van de actieve metabooliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en de maximale plasmaconcentratie van de vaste combinatie respectievelijk 35% en 19% lager dan met de niet-extrafijne beclometasondipropionaat CFK-formulering, maar de absorptiesnelheid was daarentegen hoger (0,5 versus 2h) bij de vaste combinatie, vergeleken met alleen de niet-extrafijne beclometasondipropionaat CFK.

Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie na toediening van de vaste combinatie hetzelfde als bij de geïmproviseerde combinatie en was de systemische blootstelling na toediening van Inuvair iets hoger dan bij de geïmproviseerde combinatie.

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

Een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, die vooraf geactiveerde kool hadden ingenomen, toonde aan dat de biologische beschikbaarheid via de longen van beclometason-17-monopropionaat met Inuvair 200/6 dosis proportioneel is met die van de 100/6 formulering, enkel voor wat betreft de AUC {de gemiddelde ratio tussen de systemische biologische beschikbaarheid met de 200/6 en 100/6 formulering was gelijk aan 91,63 (90% betrouwbaarheidsinterval: 83,79; 100,20)}. De gemiddelde ratio tussen de systemische biologische beschikbaarheid van formoterolfumaraat met de 200/6 en de 100/6 formulering was gelijk aan 86,15; (90% betrouwbaarheidsinterval: 75,94; 97,74).

In een ander farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, die voorafgaande geen actieve kool hadden ingenomen, bleek de systemische blootstelling aan beclometason-17-monopropionaat met Inuvair 200/6 formulering dosis proportioneel te zijn aan die van de 100/6 formulering {de gemiddelde ratio tussen de systemische biologische beschikbaarheid met de 200/6 en 100/6 formulering was gelijk aan 89,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 79,8; 99,7)}. De totale systemische blootstelling aan formoterolfumaraat was onveranderd {de gemiddelde ratio tussen de systemische blootstelling formoterolfumaraat met de 200/6 en de 100/6 formulering was 102,2 (90% betrouwbaarheidsinterval: 90,4; 115,5)}.

Het gebruik van Inuvair 200/6 met de AeroChamber Plus[®] voorzetkamer verhoogt de longdepositie van beclometason-17-monopropionaat, de actieve metabooliet van beclometasondipropionaat, en van formoterol bij gezonde vrijwilligers met 25 en 32%, respectievelijk, terwijl de totale systemische blootstelling licht afnam voor beclometason-17-monopropionaat (met 17%) en formoterol (met 17%) en toenam 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 metabooliet beclometason-17-monopropionaat. Deze metabooliet heeft een sterkere plaatselijke anti-inflammatoire werking dan de prodrug beclometasondipropionaat.

Absorptie, distributie en biotransformatie

Geïnhaleerd beclometasondipropionaat wordt snel door de longen geabsorbeerd; vóór de absorptie is er extensieve conversie naar zijn actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat via esterase-enzymen die in de meeste weefsels aanwezig zijn. De systemische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is het resultaat van absorptie in de longen (36%) en gastro-intestinale absorptie van de ingeslikte medicatie. De biologische beschikbaarheid van ingeslikt beclometasondipropionaat is echter verwaarloosbaar: de presystemische conversie naar beclometason-17-monopropionaat leidt ertoe dat 41% van de dosis als de actieve metaboliet wordt geabsorbeerd.

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

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

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

De plasma-eiwitbinding is tamelijk hoog.

Eliminatie

Fecale excretie is de belangrijkste eliminatieroute van beclometasondipropionaat, hoofdzakelijk in de vorm van polaire metabolieten. De renale uitscheiding van beclometasondipropionaat en zijn metabolieten is verwaarloosbaar. De terminale halfwaardetijden zijn 0,5 uur en 2,7 uur voor respectievelijk beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis; echter, 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 verstuiver wordt ingeslikt, kan variëren van 60% tot 90%. Minstens 65% van de fractie die wordt ingeslikt, wordt uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie van onveranderd geneesmiddel treedt op binnen 0,5 tot 1 uur na orale toediening. De plasma-eiwitbinding van formoterol is 61-64%, waarbij 34% aan albumine is gebonden. Er was geen verzadiging van de binding in het concentratiebereik dat met therapeutische doses werd verkregen. De eliminatiehalfwaardetijd die na orale toediening werd bepaald, is 2-3 uur. De absorptie van formoterol is lineair na inhalatie van 12 tot 96 µg formoterolfumaraat.

Biotransformatie

Formoterol wordt op grote schaal gemetaboliseerd en de belangrijkste route bestaat uit directe conjugatie aan de fenolische hydroxylgroep. Het glucuronzuurconjugaat is inactief. De tweede belangrijke route bestaat uit O-demethylering gevolgd door conjugatie aan de fenolische 2'-hydroxylgroep. De cytochroom P450-iso-enzymen CYP2D6, CYP2C19 en CYP2C9 spelen een rol bij de O-demethylering van formoterol. De lever lijkt te belangrijkste plaats voor het metabolisme te zijn. In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet.

Eliminatie

De cumulatieve excretie van formoterol in de urine nam na een enkele inhalatie uit een droogpoederinhalator lineair toe in het dosisbereik van 12–96 µg. Gemiddeld werden 8% en 25% als respectievelijk onveranderd en totaal formoterol uitgescheiden. Op basis van de plasmaconcentraties die werden gemeten na inhalatie van een enkele dosis van 120 µg door 12 gezonde proefpersonen, werd vastgesteld dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd 10 uur is. De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren maakten respectievelijk ongeveer 40% en 60% uit van het onveranderde geneesmiddel dat in de urine werd uitgescheiden. De relatieve proportie van de twee enantiomeren bleef constant over het onderzochte dosisbereik en er waren geen aanwijzingen voor relatieve accumulatie van de ene enantiomeer ten opzichte van de andere na herhaalde toediening.

Na orale toediening (40 tot 80 µg) werd bij gezonde proefpersonen 6-10% van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine gevonden; tot 8% van de dosis werd als glucuronide teruggevonden.

In totaal wordt 67% van een orale dosis formoterol in de urine uitgescheiden (hoofdzakelijk als metabolieten) en de rest in de feces. De renale klaring van formoterol is 150 ml/min.

Speciale populaties

Lever-/nierfunctiestoornissen: De farmacokinetiek van formoterol is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Echter, aangezien formoterol voornamelijk geëlimineerd wordt via het levermetabolisme, kan een verhoogde blootstelling verwacht worden bij patiënten met ernstige levercirrose.

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 embryofetale toxiciteit. Het is bekend dat toediening van hoge doses corticosteroiden aan zwangere dieren afwijkingen van de foetale ontwikkeling veroorzaakt, waaronder een gespleten gehemelte en intra-uteriene groeiretardatie, en het is aannemelijk dat de effecten die met combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol werden gezien, te wijten zijn aan beclometasondipropionaat. Deze effecten werden alleen gezien bij hoge systemische blootstelling aan de actieve metaboliet van beclometasondipropionaat (200 keer zo hoog als de verwachte plasmaspiegels bij patiënten). Daarnaast werd in dierstudies een toename van de zwangerschaps- en baringsduur gezien, een effect dat is toe te schrijven aan de bekende tocolytische effecten van bèta-2-sympathomimetica.

Deze effecten werden al waargenomen wanneer maternale plasmaspiegels van formoterol lager waren dan de spiegels die te verwachten zijn bij patiënten die met Inuvair 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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór uitlevering aan de patiënt:

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

Na uitlevering:

Niet boven 25 °C bewaren (gedurende maximaal 3 maanden).

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalatieoplossing bevindt zich in een inwendig gecoate aluminium spuitbus, die is verzegeld met een doseerventiel en past in een polypropyleen plastic aandrijfdeel, waarin een dosisteller (120 doses verpakking) of een dosisindicator (180 doses verpakking) en een mondstuk geïncorporeerd zijn en voorzien is van een polypropyleen plastic dop.

Elke verpakking bevat:

- 1 drukhouder die 120 doses levert, of
- 2 drukhouders die 120 doses leveren, of
- 1 drukhouder die 180 doses levert.

Niet alle verpakkingen worden noodzakelijk 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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
België

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

BE483031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/11/2015

Datum van laatste verlenging: 27/05/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026