

### **BIJLAGE III**

### **PRODUCTINFORMATIE**

*Nota bene:*

Deze productinformatie is het resultaat van de referral procedure waar de beslissing van de Commissie op is gebaseerd.

De productinformatie kan vervolgens worden herzien door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in overleg met de referentielidstaat, indien van toepassing, in overeenstemming met de procedures opgenomen in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clenil 400 microgram vernevelsuspensie  
Clenil 800 microgram vernevelsuspensie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ampul bevat 400 microgram watervrij beclometasondipropionaat in 1 ml.  
Elke ampul bevat 800 microgram watervrij beclometasondipropionaat in 2 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Vernevelsuspensie.  
Een witte of bijna witte suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

CLENIL is geïndiceerd voor:

- de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een dosisaërosol- of een droogpoederinhalator onvoldoende of niet geschikt is, bij volwassenen en kinderen tot 18 jaar.
- de symptomatische behandeling van een recidiverende piepende ademhaling bij kinderen tot 5 jaar (zie rubriek 4.2 en 4.4 Pediatrische populatie).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De aanvangsdosis van verneveld beclometasondipropionaat moet rekening houden met de frequentie en de ernst van de symptomen.

De aanbevolen aanvangsdoses zijn:

|                                                  |                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar oud): | 800-1.600 microgram tweemaal daags<br>(totale dagelijkse dosis:<br>1.600-3.200 microgram) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|

|                             |                                                                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Kinderen (tot 11 jaar oud): | 400-800 microgram tweemaal daags<br>(totale dagelijkse dosis:<br>800-1.600 microgram) |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

Normaal mag een dagelijkse dosis van 3.200 microgram bij volwassenen en adolescenten en 1.600 microgram bij kinderen tot 11 jaar niet overschreden worden.

Na verbetering van de astmacontrole of piepende ademhaling moet de totale dagelijkse dosis verlaagd worden tot de laagst mogelijke effectieve dosis en kan een eenmaal daagse dosis worden toegepast.

Bij patiënten met astma moet CLENIL regelmatig op dagelijkse basis gebruikt worden; de duur van de behandeling moet afgestemd worden op de symptomen.

Indien er geen voordeel van de behandeling waargenomen wordt binnen 2-3 maanden bij kinderen met een recidiverende piepende ademhaling, dient CLENIL gestopt te worden. Bovendien mag de

behandeling van recidiverende piepende ademhaling niet meer dan 3 maanden duren, tenzij de diagnose van astma waarschijnlijk onnodige langdurige blootstelling vermijdt (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie. CLENIL mag niet geïnjecteerd worden of oraal worden toegediend.

CLENIL moet bij voorkeur toegediend worden via een jetvernevelaar en de compressor die voorzien is van het mondstuk of een geschikt gezichtsmasker.

Patiënten dienen geadviseerd te worden dat ze de instructies van de fabrikant van de vernevelaar zorgvuldig moeten volgen en dat ze alleen de aanbevolen instellingen mogen gebruiken. Incorrect gebruik van de vernevelaar kan leiden tot incorrecte dosering van het geneesmiddel.

Het gebruik van CLENIL met ultrasone vernevelaars wordt niet aanbevolen omdat het geneesmiddel dan niet correct toegediend kan worden.

Voor instructies over de bereiding en de verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Na inhalatie van de voorgeschreven dosis moeten patiënten hun mond spoelen met water om het risico op orofaryngeale candidiasis tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling van astma dient normaal volgens een stapsgewijs programma plaats te vinden, en de respons van de patiënt moet klinisch en door longfunctietesten gecontroleerd worden.

CLENIL is niet geïndiceerd voor de verlichting van acute astmasymptomen waarvoor een kortwerkende bèta-2-agonist voor inhalatie vereist is. Patiënten moeten geadviseerd worden dat ze een dergelijk geneesmiddel voor symptoomverlichting bij de hand moeten hebben.

Een toenemend gebruik van bronchodilatoren, met name kortwerkende bèta-2-agonisten voor inhalatie, als symptoomverlichting wijst op een verslechtering van de astmacontrole. Wanneer patiënten vinden dat behandeling met een kortwerkende bronchodilatator voor verlichting minder doeltreffend wordt of dat ze meer inhalaties dan gebruikelijk nodig hebben, moeten ze een arts raadplegen. In dat geval moeten patiënten opnieuw geëvalueerd worden en moet de nood voor een verhoogde anti-inflammatoire therapie overwogen worden (bijv. hogere doses inhalatiecorticosteroiden of een kuur met orale corticosteroiden).

Ernstige exacerbaties van astma moeten op de gebruikelijke wijze behandeld worden, bijv. door de dosis beclometasondipropionaat voor inhalatie te verhogen en, indien nodig door een systemisch steroïd te geven en/of indien aangewezen een antibioticum te geven, en door het gebruik van een therapie met bèta-2-agonisten.

Systemische effecten kunnen met elk inhalatiecorticosteroid optreden, met name bij hoge doses die langdurig worden toegediend. Deze effecten zijn veel minder waarschijnlijk dan met orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en, in meer zeldzame gevallen, een aantal psychologische effecten of effecten met betrekking tot het gedrag, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig wordt geëvalueerd en dat de dosis inhalatiecorticosteroid verlaagd wordt tot de laagst mogelijke dosis waarmee de ziekte effectief onder controle blijft.

Sommige patiënten voelen zich gedurende ongeveer 2 weken onwel tijdens stopzetting van de behandeling met systemische corticosteroïden, hoewel hun ademhalingsfunctie hetzelfde blijft of zelfs verbetert. Die patiënten moeten aangemoedigd worden de behandeling met beclometasondipropionaat voor inhalatie voort te zetten en het systemische corticosteroïd stop te zetten, tenzij objectieve klinische tekenen van bijnierstoornis aanwezig zijn.

Wanneer patiënten, die lange tijd behandeld werden met systemische steroïden of met een hoge dosis, overschakelen op CLENIL, is extra aandacht aangewezen, aangezien herstel van een bijnierschorssuppressie aanzienlijke tijd kan duren. In elk geval moet beclometasondipropionaat toegediend worden zonder stopzetting van de systemische behandeling; na ongeveer één week moet de systemische behandeling geleidelijk aan verlaagd worden (de mate van verlaging moet overeenstemmen met de onderhoudsdosis van het systemische steroïd), moet de patiënt regelmatig gecontroleerd worden (met name bijnierschorsfunctietests moeten uitgevoerd worden) en moet de dosis beclometasondipropionaat voor inhalatie aangepast worden aan de verkregen resultaten.

Extra aandacht is noodzakelijk bij patiënten met actieve of latente longtuberculose en andere infecties. Patiënten die lijden aan tuberculose, moeten een tuberculostatische therapie krijgen terwijl ze behandeld worden met beclometasondipropionaat.

Extra aandacht is noodzakelijk bij patiënten met virale, bacteriële en fungale infecties van het oog, de mond of de luchtwegen. In geval van bacteriële infectie van de luchtwegen kan een geschikt antibioticum als co-medicatie noodzakelijk zijn.

De incidentie van candidiasis lijkt gerelateerd te zijn aan de toegediende dosis en de duur van de behandeling. Deze infectie reageert doorgaans op een geschikte topische behandeling met een antimycoticum, zonder stopzetting van de behandeling met beclometasondipropionaat.

Het moet aangeraden worden dat patiënten onmiddellijk na inhalatie hun mond spoelen met water om de frequentie van orale candidiasis te verminderen.

Heesheid is omkeerbaar en verdwijnt na stopzetting van de behandeling en/of de stem te laten rusten.

Na dosering kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling, kortademigheid en hoesten. Dit moet onmiddellijk behandeld worden met een snelwerkende bronchodilatator voor inhalatie. CLENIL moet onmiddellijk gestaakt worden, de patiënt moet geëvalueerd worden en, zo nodig, moet een alternatieve therapie ingesteld worden.

Verlaging of stopzetting van behandeling met orale corticosteroïden kan klinische kenmerken van het syndroom van Churg-Strauss en een hypereosinofiele status aan het licht brengen.

Vervanging van behandeling met systemische steroïden door inhalatietherapie heft soms ook de maskering van allergieën op, zoals allergische rinitis of eczeem, die eerder met het systemische geneesmiddel onder controle waren. Deze allergieën moeten symptomatisch behandeld worden met antihistaminica en/of topische geneesmiddelen, waaronder steroïden voor lokaal gebruik.

#### Pediatrische patiënten

De beslissing om met verneveld beclometasondipropionaat voor de behandeling van recidiverende piepende ademhaling bij kinderen tot 5 jaar te starten, moet bepaald worden door de ernst en de frequentie van de piepende ademhaling. Regelmatige opvolging is essentieel om de respons op de behandeling te beoordelen. Indien er geen voordeel van de behandeling waargenomen wordt binnen 2-3 maanden of wanneer een diagnose van astma niet waarschijnlijk is, dient CLENIL gestopt te worden, om onnodige langdurige blootstelling aan inhalatiecorticosteroïden en de bijbehorende risico's bij kinderen met inbegrip van groeivertraging te vermijden (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen de lichaamslengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden, regelmatig te controleren. Wanneer een groeistoornis optreedt, moet de behandeling geëvalueerd worden met als doel de dosis inhalatiecorticosteroïden te verlagen. De

voordelen van behandeling met corticosteroïden en de mogelijke risico's op de groeisuppressie moeten zorgvuldig tegenover elkaar afgewogen worden. Er kan overwogen worden om de patiënt door te verwijzen naar een pediatrisch pneumoloog.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het mogelijke remmende effect van inhalatiecorticosteroïden op de groei bij zuigelingen en peuters jonger dan 2 jaar.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Farmacokinetische interacties

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd. Beclometasondipropionaat ondergaat een zeer snel presystemisch metabolisme via esterase-enzymen zonder betrokkenheid van het cytochroom P450-systeem.

##### Farmacodynamische interacties

Indien gelijktijdig gebruikt met systemische of intranasale steroïden, is er een bijkomend onderdrukkend effect op de bijnierfunctie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Overeenkomstig gepubliceerde gegevens is er geen bewijs van teratogene effecten waargenomen bij zwangere vrouwen die beclometason voor inhalatie gebruikten. Echter, mogelijke effecten op de ontwikkeling van de foetus na een behandeling met hoge doses beclometasondipropionaat voor inhalatie kunnen niet uitgesloten worden.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De mogelijke voordelen van beclometasondipropionaat voor inhalatie voor de moeder moeten afgewogen worden tegen het mogelijke risico voor de foetus of pasgeborene. Indien behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk is, moet de laagst mogelijke effectieve dosis beclometasondipropionaat gebruikt worden.

Zuigelingen en pasgeborenen van moeders die aanzienlijke doses beclometasondipropionaat kregen tijdens de zwangerschap, moeten opgevolgd worden voor bijniersuppressie.

##### Borstvoeding

Aangezien glucocorticoïden uitgescheiden worden in de moedermelk, is het redelijk te veronderstellen dat beclometasondipropionaat en zijn metabolieten ook uitgescheiden worden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doses van beclometasondipropionaat worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Voor glucocorticoïden zijn er geen schadelijke effecten gemeld op zuigelingen die borstvoeding krijgen. De voordelen van borstvoeding wegen waarschijnlijk op tegen enig theoretisch risico.

Beclometasondipropionaat kan tijdens borstvoeding gebruikt worden. Echter, wanneer een hoge dosis beclometasondipropionaat voor inhalatie gebruikt wordt, wordt aanbevolen borstvoeding te vermijden gedurende 4 uur na toediening.

##### Vruchtbaarheid

Er is met beclometasondipropionaat geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veiligheid voor de vruchtbaarheid bij de mens. Hoewel uit resultaten van dieronderzoek is gebleken dat de vruchtbaarheid in enige mate verstoord is, gebeurt dit bij hoge doses.

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

CLENIL heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

## Samenvatting van het veiligheidsprofiel.

De meest voorkomende bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische onderzoeken met gebruik van beclometason voor inhalatie bij de behandeling van astma of piepende ademhaling, waren laryngitis, faryngitis en orale candidiasis.

Een ernstige overgevoeligheidsreactie, waaronder oedeem van oog, gezicht, lippen en keel (angio-oedeem), werd in zeldzame gevallen gemeld.

Na dosering kunnen paradoxale bronchospasmen optreden.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die waargenomen werden in klinische onderzoeken met beclometason voor inhalatie bij de behandeling van astma en piepende ademhaling, worden vermeld in de tabel hieronder volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                                      | Bijwerking                                                                                                                            | Frequentie  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | Laryngitis, faryngitis                                                                                                                | Zeer vaak   |
|                                                           | Orale candidiasis                                                                                                                     | Vaak        |
|                                                           | Herpes simplex                                                                                                                        | *Zelden     |
| Endocriene aandoeningen                                   | Bijniersuppressie**                                                                                                                   | Zeer zelden |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties:<br>angio-oedeem, rash, urticaria, pruritus                                   | *Zelden     |
| Psychische stoornissen                                    | Psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie, agressiviteit, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn                                                                                                                             | Soms        |
|                                                           | Tremor                                                                                                                                | *Zelden     |
| Oogaandoeningen                                           | Cataract**, glaucoom**                                                                                                                | Zeer zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Hoesten                                                                                                                               | Vaak        |
|                                                           | Keelirritatie, heesheid, dysfonie, paradoxale bronchospasmen, piepende ademhaling                                                     | Soms        |
|                                                           | Dyspneu                                                                                                                               | *Zelden     |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | Nausea, dyspepsie                                                                                                                     | Vaak        |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen           | Groeivertraging* (bij kinderen en adolescenten), verminderde botdichtheid*                                                            | Zeer zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Asthenie                                                                                                                              | *Zelden     |

\* spontane meldingen

\*\* systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een systemisch effect van inhalatiecorticosteroiden (waaronder beclometasondipropionaat) kan voorkomen, met name wanneer toegediend bij hoge doses gedurende langere periodes: deze kunnen bestaan uit bijniersuppressie, afname in botmineraaldichtheid, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, cataract en glaucoom (zie rubriek 4.4).

Maatregelen om het optreden van candidiasis, heesheid en paradoxale bronchospasmen tot een minimum te beperken, worden beschreven in rubriek 4.4.

#### Pediatrische populatie

Groeivertraging en gedragsstoornissen kunnen vaker voorkomen bij kinderen dan bij volwassenen, met name bij hoge doses die gedurende langdurige periodes toegediend worden.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in **aanhangsel V**.\*

### **4.9 Overdosering**

Het gebruik van beclometasondipropionaat vernevelsuspensie in doses die hoger zijn dan aanbevolen gedurende een lange periode kan leiden tot de onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierasfunctie. In dit geval wordt aanbevolen de bijnierfunctie te controleren. Patiënten met bijniersuppressie zijn afhankelijk van steroiden en moeten dienovereenkomstig worden behandeld met aanvullende systemische glucocorticosteroiden.

Behandeling met CLENIL kan voortgezet worden bij de laagst mogelijke dosis waarbij effectieve controle van de ziekte (astma of piepende ademhaling) gehandhaafd wordt (zie rubriek 4.4).

Bij hoge doses gedurende een zeer korte tijd kan onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras voorkomen. In dit geval dient geen speciale spoedactie ondernomen te worden. De functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras zal herstellen binnen 1-2 dagen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatiemiddelen; glucocorticoiden

ATC-code: R03 BA01.

#### **Werkingsmechanisme**

De affiniteit van beclometasondipropionaat en zijn belangrijkste actieve metaboliet beclometasonmonopropionaat (B17MP) voor de humane glucocorticoïdreceptor werd vastgesteld. De sterkte van B17MP is ongeveer 30 keer groter dan die van de moederstof. Daarom houden de meeste effecten verband met systemische blootstelling aan B17MP.

#### **Farmacodynamische effecten**

Beclometasondipropionaat is een glucocorticoïd met krachtige anti-inflammatoire activiteit met beperkte mineralocorticoïde activiteit; na toediening aan het ademhalingsstelsel door inhalatie wordt een lokaal effect in de onderste luchtwegen verkregen. De systemische farmacodynamische effecten van beclometasondipropionaat en zijn actieve metaboliet B17MP worden beoordeeld door meting van de effecten op de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as).

Bij gezonde mannen had een eenmalige dosis van 1.600 µg beclometasondipropionaat door verneveling geen effect op de uitscheiding van cortisol in urine over een periode van 24 uur, terwijl een eenmalige dosis van 3.200 µg tot een daling van ongeveer 10% leidde op de uitscheiding van cortisol in de urine zonder enige significante verschillen tussen de twee behandelingen.

Er is geen significant effect gemeld op de ochtendgehalten van cortisol in serum bij astmapatiënten na een behandelingsperiode van drie weken met 1.600 en 3.200 µg per dag, tweemaal daags toegediend via een vernevelaar.

### **Klinische werkzaamheid en veiligheid**

Naast bewijzen afkomstig van langdurig gebruik van geïnhaled beclometason in de behandeling van astma en piepende ademhaling zijn de volgende gegevens een verzameling van de belangrijkste ondersteunende gepubliceerde gegevens.

#### Astma

Een onderzoek waarbij de doelstelling was de werkzaamheid en veiligheid van verneveld beclometasondipropionaat te vergelijken met fluticasonpropionaat suspensie voor verneveling, werd uitgevoerd bij 205 volwassen patiënten met een leeftijd van 18-65 jaar die astma hadden en gerandomiseerd werden naar een behandelingsperiode van 12 weken. Aan het einde van het onderzoek werd door de twee behandelingen een vergelijkbare werkzaamheid voor astmacontrole aangetoond met betrekking tot longfunctietesten, astma-exacerbaties, symptomen en het gebruik van salbutamol als noodmedicatie (Terzano et al., 2003).

### **Pediatrische patiënten**

#### Astma

Een dubbelblind, dubbel dummy, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van verneveld beclometasondipropionaat en beclometasondipropionaat toegediend met een dosisaërosolinhalator bij 151 patiënten met een leeftijd van 6-16 jaar met matige tot ernstige astma gedurende 4 weken. Voor de twee behandelingsgroepen werden aan het einde van het onderzoek vergelijkbare verbeteringen gemeld ten opzichte van de aanvangssituatie met betrekking tot de expiratoire piekflow in de ochtend (primaire eindpunt), scores voor klinische symptomen en het gebruik van salbutamol als noodmedicatie. De twee behandelingen werden even goed verdragen (Bisca et al., 2003).

In een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd *open-label* onderzoek werden gedurende 14 weken de werkzaamheid en veiligheid van verneveld beclometasondipropionaat geëvalueerd bij de behandeling van ernstige, persisterende astma bij zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar, en vergeleken met budesonide suspensie voor verneveling. In het onderzoek had 40,4% en 51,7% van de patiënten in respectievelijk de groep met verneveld beclometasondipropionaat en de groep met budesonide geen enkele ernstige exacerbatie (primaire eindpunt). Beide behandelingen werden in verband gebracht met een duidelijke afname van piepende ademhaling tijdens de nacht en het aantal dagen met gebruik van steroïden. Cortisol in urine en het tijdsverloop van lengte en gewicht werden door geen van beide behandelingen beïnvloed en het werd bevestigd dat verneveld beclometasondipropionaat een neutraal effect heeft op het botmetabolisme (Delacourt et al., 2003).

#### Piepende ademhaling

In een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek van 12 weken werd verneveld beclometasondipropionaat geëvalueerd bij 276 kinderen in de leeftijd van 1-4 jaar met frequente piepende ademhaling. Regelmatige inname van verneveld beclometasondipropionaat met salbutamol als noodmedicatie verhoogde het percentage symptoomvrije dagen significant (primaire eindpunt, gedefinieerd als afwezigheid van piepende ademhaling, hoesten, kortademigheid en nachtelijk ontwaken van patiënten/ouders in 24 u) ( $69,6 \pm 20,89$  [SD];  $P = 0,034$ ) versus placebo/salbutamol als noodmedicatie ( $61,0 \pm 24,83$  [SD]), maar niet versus de combinatie verneveld beclometasondipropionaat/salbutamol als noodmedicatie ( $64,9 \pm 24,74$  [SD]) ongeacht de aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van astma. Bovendien was de tijd tot eerste exacerbatie langer bij kinderen die werden behandeld met verneveld beclometasondipropionaat. Met betrekking tot de veiligheid werd geen wijziging in de waarden van speekselcortisol in de ochtend vastgesteld (Papi et al., 2009).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Beclometasondipropionaat (BDP) is een pro-drug die wordt gehydrolyseerd via esterase-enzymen tot een actieve metaboliet beclometasonmonopropionaat (B17MP), de metaboliet die in de grootste mate wordt aangetroffen in plasma.

#### Absorptie

Na inhalatie treedt systemische absorptie van ongewijzigd BDP hoofdzakelijk op via de longen met verwaarloosbare orale absorptie van de ingeslikte dosis. De systemische absorptie van de belangrijkste actieve metaboliet B17MP is het gevolg van zowel afzetting in de longen als orale absorptie van de ingeslikte dosis. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend BDP is verwaarloosbaar, maar pre-systemische conversie tot B17MP leidt tot absorptie van ongeveer 40% van het ingeslikte deel als B17MP. De absolute biologische beschikbaarheid na inhalatie bedraagt ongeveer 2% en 62% van de nominale dosis voor respectievelijk BDP en B17MP.

#### Distributie

Binding aan plasma-eiwit is gematigd hoog. Na intraveneuze dosering wordt de dispositie van BDP en zijn actieve metaboliet, B17MP, gekenmerkt door hoge plasmaklaring (respectievelijk 150 en 120 l/uur), met een klein distributievolume bij *steady-state* voor BDP (20 l) en grotere weefseldistributie voor zijn actieve metaboliet (424 l).

#### Biotransformatie

Het belangrijkste product van metabolisme is de actieve metaboliet (B17MP). Kleinere niet-actieve metabolieten, beclometason-21-monopropionaat (B21MP) en beclometason (BOH), worden ook gevormd, maar deze spelen een geringe rol in de systemische blootstelling.

#### Eliminatie

BDP wordt zeer snel uit de systemische circulatie geklaard, door metabolisme gemedieerd via esterase-enzymen die in de meeste weefsels worden gevonden. De excretie van BDP en zijn metabolieten via de nieren is verwaarloosbaar; excretie via de feces is de belangrijkste eliminatieroute voor BDP, hoofdzakelijk in de vorm van polaire metabolieten. De terminale eliminatiehalfwaardetijden zijn 0,5 uur en 2,7 uur voor respectievelijk BDP en B17MP.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Er is een bij benadering lineaire toename in systemische blootstelling van de actieve metaboliet B17MP naarmate de inhalatiedosis toeneemt.

#### Speciale populaties

De farmacokinetiek van BDP bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is niet onderzocht; aangezien BDP echter een zeer snel metabolisme ondergaat via esterase-enzymen die aanwezig zijn in de intestinale vloeistoffen, serum, longen en lever waardoor meer polaire producten B21MP, B17MP en BOH ontstaan, wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van BDP wijzigt. Aangezien BDP of zijn metabolieten niet in urine werden aangetroffen, wordt bij patiënten met een nierfunctiestoornis geen toename van systemische blootstelling verwacht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische toxische effecten van beclometasondipropionaat bleven beperkt tot de effecten die gepaard gaan met overstimulatie van de erkende farmacologische werking.

Bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering had toediening van beclometasondipropionaat door verneveling bij ratten (gedurende 180 dagen) en honden (gedurende 90 dagen) geen effect op lichaamsgewicht of bloedcellen en evenmin op tropisme van de slijmvlieslaag van de luchtwegen. Leverfunctie en nierfunctie bleven binnen de normale waarden.

Bij dieren was beclometason na subcutane en orale toediening teratogeen en embryoletaal. Dieronderzoek duidt erop dat toediening van glucocorticoïden tijdens de zwangerschap een groter

risico kan inhouden op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire en/of metabole aandoening en/of neurologische gedragsstoornis bij volwassenen.

Beclometasondipropionaat bleek niet genotoxisch te zijn.

In een 95 weken durend onderzoek bij ratten die door inhalatie werden behandeld, werd geen bewijs van carcinogeniteit waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polysorbaat 20  
Sorbitanlauraat  
Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

De ampullen binnen 3 maanden na opening van de zak gebruiken.

Enkel voor de 800 microgram ampullen: na opening van de ampul, deze bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De resterende hoeveelheid moet na opening binnen 12 uur worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Elke polyethyleen ampul bevat 400 microgram beclometasondipropionaat suspensie in 1 ml.

Elke polyethyleen ampul bevat 800 microgram beclometasondipropionaat suspensie in 2 ml. De 800 microgram ampul heeft een schaalverdeling waarmee de helft van de inhoud wordt aangeduid (overeenkomend met 400 microgram).

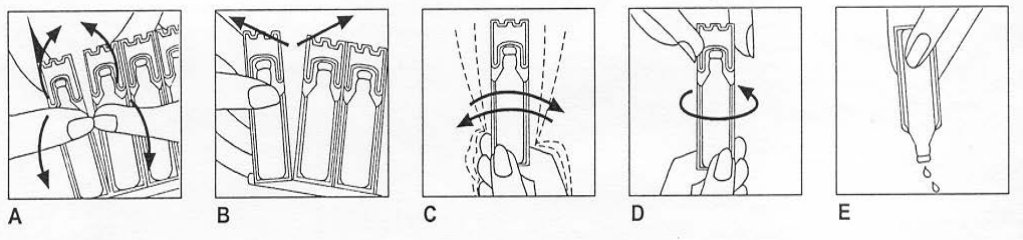
Strips van 5 ampullen worden verpakt in een door hitte gesloten zak van PET/Al/PE (polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen).

2, 4 of 8 zakken worden verpakt in een kartonnen doos, d.w.z. dat elke doos 10, 20 of 40 ampullen bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampul moet gebruikt worden volgens onderstaande instructies:



1. Buig de ampul naar achteren en naar voren (afbeelding A).
2. Maak voorzichtig een nieuwe ampul los van de strip, eerst bovenaan, dan in het midden (afbeelding B) en laat de rest in de zak.
3. De ampul krachtig schudden en ondersteboven keren om de suspensie homogeen te maken. Herhaal dit tot de volledige inhoud helemaal gedispergeerd en gemengd is (afbeelding C).
4. Open de ampul door het flapje te draaien, zoals aangeduid door het pijltje (afbeelding D).
5. Knijp de inhoud van de ampul voorzichtig in de vernevelkamer (afbeelding E).

Open de ampul onmiddellijk vóór toediening.

De ampul van 400 microgram is voor eenmalig gebruik.

Wanneer slechts een halve dosis van CLENIL 800 microgram nodig is, houd dan de ampul ondersteboven, ervoor zorgend dat de schaalverdeling duidelijk zichtbaar is en oefen matige druk uit. Knijp voorzichtig de inhoud eruit tot het niveau van de suspensie in de ampul de schaalverdeling, en niet verder, bereikt. Wanneer de helft van de inhoud gebruikt is, doe dan de dop er ondersteboven weer op door die op de container te duwen. Als de ampul op deze manier wordt gesloten, moet die bij 2-8 °C (in de koelkast) worden bewaard en moet de resterende hoeveelheid na opening binnen 12 uur worden gebruikt.

CLENIL kan verdund worden. In dit geval moet de inhoud van de ampul in de vernevelkom geledigd worden. De benodigde hoeveelheid natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) dient toegevoegd te worden. Als de dop op de vernevelkom geplaatst is, moet de vernevelaar voorzichtig geschud worden om de inhoud te mengen.

ALLEEN steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing mag gebruikt worden.

De instructies van de fabrikant voor gebruik, onderhoud en reiniging van de vernevelaar moeten gevolgd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient vernietigd te worden overeenkomstig lokale voorschriften.

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[nationaal te implementeren]

## **ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clenil 400 microgram vernevelsuspensie  
beclometasondipropionaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 1 ml ampul bevat 400 microgram beclometasondipropionaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, sorbitanlauraat, natriumchloride, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Vernevelsuspensie  
10 ampullen  
20 ampullen  
40 ampullen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor inhalatie. CLENIL mag niet geïnjecteerd worden of oraal worden toegediend.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp:  
De ampullen binnen 3 maanden na opening van de zak gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Clenil 400 microgram

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clenil 800 microgram vernevelsuspensie  
beclometasondipropionaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 2 ml ampul bevat 800 microgram beclometasondipropionaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, sorbitanlauraat, natriumchloride, water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Vernevelsuspensie  
10 ampullen  
20 ampullen  
40 ampullen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor inhalatie. CLENIL mag niet geïnjecteerd worden of oraal worden toegediend.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp:

De ampullen binnen 3 maanden na opening van de zak gebruiken.

Na opening van de ampul bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De resterende hoeveelheid moet na opening binnen 12 uur worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

[nationaal te implementeren]

**12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

[nationaal te implementeren]

**13. Partijnummer**

Lot:

**14. Algemene indeling voor de aflevering**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. Instructies voor gebruik**

**16. Informatie in Braille**

Clenil 800 microgram

**17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

## GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### ZAK

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clenil 400 microgram vernevelsuspensie  
beclometasondipropionaat

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 1 ml ampul bevat 400 microgram beclometasondipropionaat.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: polysorbaat 20, sorbitanlauraat, natriumchloride, water voor injecties

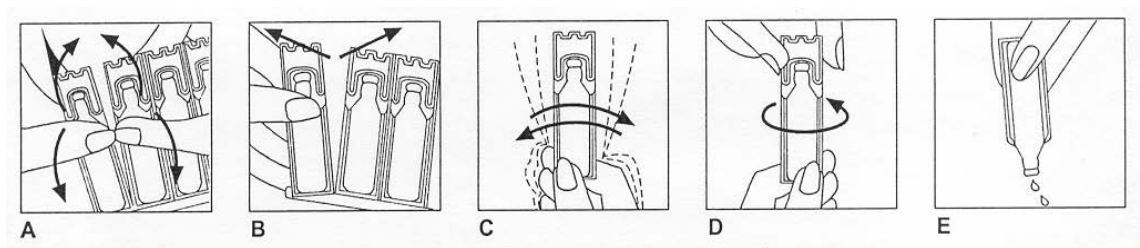
#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Vernevelsuspensie  
5 ampullen die elk 1 ml suspensie bevatten

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor inhalatie. CLENIL mag niet geïnjecteerd worden of oraal worden toegediend.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik

De ampul moet gebruikt worden volgens onderstaande instructies:



1. Buig de ampul naar achteren en naar voren (afbeelding A).
2. Maak voorzichtig een nieuwe ampul los van de strip, eerst bovenaan, dan in het midden (afbeelding B) en laat de rest in de zak.
3. De ampul krachtig schudden en ondersteboven keren om de suspensie homogeen te maken. Herhaal dit tot de volledige inhoud helemaal gedispergeerd en gemengd is (afbeelding C).
4. Open de ampul door het flapje te draaien, zoals aangeduid door het pijltje (afbeelding D).
5. Knijp de inhoud van de ampul voorzichtig in de vernevelkamer (afbeelding E).

Open de ampul onmiddellijk vóór toediening.  
Niet gebruiken met ultrasone vernevelaars.

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b> |
|----------------------------------|

Exp:

De ampullen binnen 3 maanden na opening van de zak gebruiken.

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING</b> |
|-----------------------------------------------------------|

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

|                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

[nationaal te implementeren]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[nationaal te implementeren]

|                         |
|-------------------------|
| <b>13. PARTIJNUMMER</b> |
|-------------------------|

Lot:

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b> |
|-------------------------------------------------|

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

## **GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **ZAK**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clenil 800 microgram vernevelsuspensie  
beclometasondipropionaat

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 2 ml ampul bevat 800 microgram beclometasondipropionaat.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: polysorbaat 20, sorbitanlauraat, natriumchloride, water voor injecties

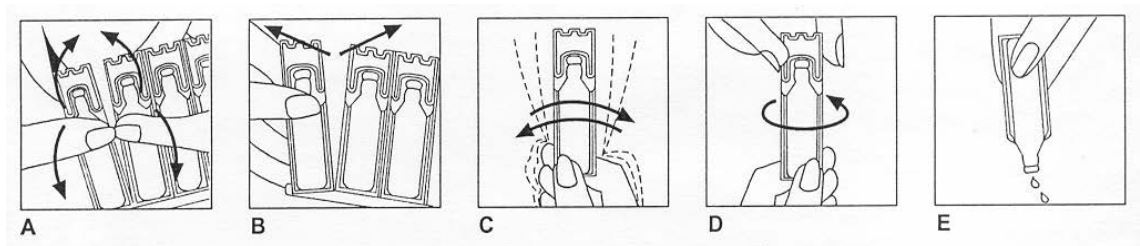
#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Vernevelsuspensie  
5 ampullen die elk 2 ml suspensie bevatten

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor inhalatie. CLENIL mag niet geïnjecteerd worden of oraal worden toegediend.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De ampul moet gebruikt worden volgens onderstaande instructies:



1. Buig de ampul naar achteren en naar voren (afbeelding A).
2. Maak voorzichtig een nieuwe ampul los van de strip, eerst bovenaan, dan in het midden (afbeelding B) en laat de rest in de zak.
3. De ampul krachtig schudden en ondersteboven keren om de suspensie homogeen te maken. Herhaal dit tot de volledige inhoud helemaal gedispergeerd en gemengd is (afbeelding C).
4. Open de ampul door het flapje te draaien, zoals aangeduid door het pijltje (afbeelding D).
5. Knijp de inhoud van de ampul voorzichtig in de vernevelkamer (afbeelding E).

Open de ampul onmiddellijk vóór toediening.

Wanneer slechts een halve dosis van CLENIL 800 microgram nodig is, doe dan de dop er ondersteboven weer op door die op de ampul te duwen. Wanneer de ampul op deze manier wordt

gesloten, moet die bij 2 °C tot 8 °C (in de koelkast) bewaard worden en giet u de inhoud in de vernevelaar tot aan de schaalverdeling die aan de zijkanten van de ampul wordt weergegeven. De resterende hoeveelheid moet na opening binnen 12 uur worden gebruikt.

Niet gebruiken met ultrasone vernevelaars.

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b> |
|----------------------------------|

Exp:

De ampullen binnen 3 maanden na opening van de zak gebruiken.

Na opening van de ampul, bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De resterende hoeveelheid moet na opening binnen 12 uur worden gebruikt

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring</b> |
|------------------------------------------------------------|

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

[nationaal te implementeren]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

[nationaal te implementeren]

|                         |
|-------------------------|
| <b>13. PARTIJNUMMER</b> |
|-------------------------|

Lot:

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b> |
|-------------------------------------------------|

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

Ampul

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Clenil 400 mg

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Ampul**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Clenil 800 mg

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **CLENIL 400 microgram vernevelsuspensie CLENIL 800 microgram vernevelsuspensie Beclometasondipropionaat**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is CLENIL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is CLENIL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

CLENIL bevat de werkzame stof beclometasondipropionaat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die corticosteroiden worden genoemd en een remmende werking op ontstekingen hebben, waardoor de zwelling en irritatie in de wanden van de luchtwegen (bijv. neus, longen) worden verminderd, zodat ademhalingsproblemen worden verlicht.

CLENIL is geïndiceerd voor de behandeling van astma bij volwassenen en kinderen tot 18 jaar wanneer het gebruik van een dosisaërosol- of een droogpoederinhalator onvoldoende of niet geschikt is.

CLENIL is ook geïndiceerd voor de behandeling van een terugkerende piepende ademhaling bij kinderen tot 5 jaar.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt indien één van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U wordt, of bent ooit, behandeld voor tuberculose (TB).
- Uw toestand lijkt te verergeren. Misschien heeft u meer last van een piepende ademhaling en kortademigheid dan gewoonlijk of lijkt uw vernevelaar minder doeltreffend te zijn.
- Het is mogelijk dat uw arts de dosis CLENIL moet verhogen, u een kuur van corticosteroidtabletten geeft of uw behandeling in zijn geheel verandert.
- U heeft een infectie in uw borstkas. Het is mogelijk dat uw arts een antibioticakuur voorschrijft.
- Als u een infectie van de neusholtes en paranasale holtes heeft, moet u worden behandeld met geschikte therapieën, maar dit is geen specifieke contra-indicatie voor het gebruik van CLENIL.

Als u onmiddellijk na gebruik van CLENIL een piepende ademhaling, kortademigheid en hoest ontwikkelt, dient u onmiddellijk met CLENIL te stoppen en moet u contact opnemen met uw arts.

Onmiddellijk na inhalatie moet de mond worden gespoeld met water om de frequentie van schimmelinfecties in de mond te verminderen.

#### Overschakelen van corticosteroïdtabletten naar CLENIL

Door het overschakelen van corticosteroïdtabletten naar een behandeling met inhalatiecorticosteroïden is het mogelijk dat u zich algemeen onwel voelt of dat u huiduitslag, eczeem of een loopneus en niezen (rinitis) ontwikkelt.

Als u deze symptomen heeft, moet u zo snel mogelijk uw arts raadplegen. Stop de behandeling met CLENIL niet, tenzij uw arts u dat zegt.

Als u corticosteroïdtabletten bij hoge doses of gedurende een lange periode heeft genomen, is het mogelijk dat uw dosis geleidelijk wordt verlaagd, ongeveer één week nadat u de behandeling met CLENIL begon. Tijdens die periode zal uw arts het corticosteroïdgehalte in uw lichaam regelmatig controleren.

Als u gedurende lange tijd met hoge doses corticosteroïden voor inhalatie bent behandeld, is het mogelijk dat u bij **stressmomenten een extra behandeling met corticosteroïden** nodig heeft. Bijvoorbeeld:

- tijdens een opname in het ziekenhuis na een ernstig ongeval,
- vóór een operatie,
- of als u een infectie in de borstkas of een andere ernstige ziekte heeft.

Uw arts zal bepalen of u een kuur met corticosteroïdtabletten of mogelijk een injectie met corticosteroïden nodig heeft en zal u ook adviseren hoelang u de kuur met corticosteroïdtabletten moet nemen en hoe u deze moet verminderen wanneer u beter wordt.

#### **Kinderen en adolescenten**

Als uw kind onder de 5 jaar is en langdurig wordt behandeld met CLENIL voor een terugkerende piepende ademhaling, moet uw arts regelmatig de lichaamslengte controleren om na te gaan of er zich een groeistoornis voordoet en of de behandeling gestopt moet worden.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast CLENIL nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts wanneer u nog andere geneesmiddelen met corticosteroïden gebruikt, aangezien deze kunnen de werking van CLENIL kunnen beïnvloeden en bijwerkingen kunnen doen verergeren.

#### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Aangezien groeivertraging en schadelijke effecten bij het ongeboren kind niet uitgesloten kunnen worden bij langdurige behandeling met corticosteroïden (zoals beclometasondipropionaat dat in CLENIL zit) tijdens de zwangerschap, zal uw arts beslissen of uw ziekte behandeld moet worden met CLENIL.

Corticosteroïden komen in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Tot op heden zijn geen schadelijke effecten bij zuigelingen gemeld. Wanneer hoge doses van beclometasondipropionaat worden geïnhaleerd, moet u echter als voorzorgsmaatregel borstvoeding vermijden gedurende 4 uur na toediening.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat CLENIL invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Als u echter bijwerkingen heeft, zoals duizeligheid en/of beven, kunnen deze invloed hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat verteld heeft. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts dient u de startdosis voor te schrijven volgens de frequentie en de ernst van uw ziekte. Vervolgens kan uw arts de dosis aanpassen totdat de symptomen effectief onder controle zijn.

De aanbevolen aanvangsdoses zijn:

Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar oud):

- 800-1.600 microgram tweemaal daags wat overeenkomt met een totale dagelijkse hoeveelheid van 1.600-3.200 microgram.

Kinderen (tot 11 jaar oud):

- 400-800 microgram tweemaal daags wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosis van 800-1.600 microgram.

CLENIL

Normaal mag een dagelijkse dosis van 3.200 microgram bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar en 1.600 microgram bij kinderen tot 11 jaar niet overschreden worden.

In geval van astma moet CLENIL regelmatig op dagelijkse basis gebruikt worden. Uw arts zal bepalen hoelang uw behandeling moet duren.

Wanneer uw kind last heeft van terugkerende piepende ademhaling mag de duur van de behandeling niet meer dan 3 maanden bedragen, tenzij anders voorgeschreven door een pediatr.

U kunt een CLENIL 800 microgram ampul gebruiken om 400 microgram (helft van de inhoud) te verkrijgen met behulp van de schaalverdeling, zoals hieronder beschreven.

#### Wijze van toediening

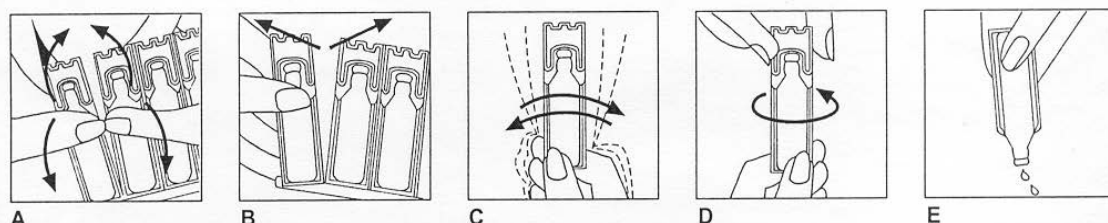
CLENIL dient uitsluitend voor inhalatie. Niet in een ader injecteren of oraal gebruiken.

CLENIL moet via inhalatie met een geschikt hulpmiddel (jetvernevelaar) toegediend worden volgens de instructies van uw arts.

Het gebruik van CLENIL met ultrasone vernevelaars wordt niet aanbevolen.

#### Instructies voor gebruik:

Gebruik de ampul volgens onderstaande instructies:



1. Buig de ampul naar achteren en naar voren om deze van de strip los te halen (afbeelding A).
2. Maak voorzichtig een nieuwe ampul los van de strip, eerst bovenaan, dan in het midden (afbeelding B) en laat de rest in de zak.

3. De ampul krachtig schudden en ondersteboven keren om de suspensie temengen. Herhaal dit tot de volledige inhoud helemaal gedispergeerd en gemengd is (afbeelding C).
4. Open de ampul door het flapje te draaien, zoals aangeduid door het pijltje (afbeelding D).
5. Knijp de inhoud van de ampul voorzichtig in de vernevelkamer (afbeelding E).

Open de ampul onmiddellijk vóór toediening.

De ampul van 400 microgram is voor eenmalig gebruik.

Wanneer slechts een halve dosis van CLENIL 800 microgram nodig is, houd dan de ampul ondersteboven, ervoor zorgend dat de schaalverdeling duidelijk zichtbaar is en oefen matige druk uit. Knijp voorzichtig de inhoud eruit tot het niveau van de suspensie in de ampul de schaalverdeling, en niet verder, bereikt. Wanneer de helft van de inhoud gebruikt is, doe dan de dop er ondersteboven weer op door die op de ampul te duwen. Als de ampul op deze manier wordt gesloten, moet die bij 2-8 °C (in de koelkast) worden bewaard en moet de resterende hoeveelheid na opening binnen 12 uur worden gebruikt.

#### Verdunning:

Het is mogelijk dat uw arts beslist dat uw dosis moet worden verdund.

In dit geval ledigt u de inhoud van de ampul in de vernevelkom en voegt u vervolgens de hoeveelheid steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing toe die uw arts u gezegd heeft te gebruiken. Plaats vervolgens het deksel op de vernevelkom en schud voorzichtig om de inhoud te mengen.

De dosis van de vernevelsuspensie moet misschien worden verdund om een eindvolume te verkrijgen dat geschikt is voor de specifiek gebruikte vernevelaar, als hulpmiddel bij de toediening van kleine volumes of als een langduriger afgiftetijd gewenst is.

#### Tijdens het vernevelen

Breng het masker of het mondstuk aan.

Zet de vernevelaar aan.

Adem gewoon. De verneveling mag niet langer dan 10 tot 15 minuten duren.

#### Na het vernevelen

Vergeet niet de mond, lippen en zone van het gezicht dat met het masker werd bedekt, te spoelen met water.

Na inhalatie moet alle ongebruikte suspensie die in de vernevelkamer overblijft, worden weggegooid.

#### Reiniging:

Volg de instructies van de fabrikant voor reiniging van uw vernevelaar. Het is belangrijk dat uw vernevelaar schoon wordt gehouden.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Het is belangrijk dat u uw dosis gebruikt zoals uw arts u heeft geadviseerd. U mag uw dosis niet verhogen of verlagen zonder medisch advies te hebben ingewonnen.

Als u te veel van CLENIL heeft gebruikt, vertel het uw arts dan zo snel mogelijk. Het is mogelijk dat uw arts het corticosteroïdegehalte in uw bloed wil controleren en daarom misschien een bloedmonster afneemt.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Bent u vergeten een dosis te gebruiken? Gebruik die dan zodra u eraan denkt. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, gebruik dan de overgeslagen dosis **niet**, maar gebruik gewoon de volgende dosis wanneer het daarvoor tijd is. **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld. Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u een van deze bijwerkingen heeft, maar stop de behandeling niet, tenzij u dat werd gezegd. Uw arts zal deze bijwerkingen trachten te voorkomen door CLENIL voor te schrijven met de laagst mogelijke effectieve dosis.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- pijnlijke keel (faryngitis, laryngitis). Gorgelen met water onmiddellijk na inhalatie kan helpen deze bijwerkingen te voorkomen.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen tot 1 op de 10 personen treffen):

- hoesten
- misselijkheid (braken) en maagpijn
- spruw in de mond, tong en keel. Uw mond spoelen of gorgelen met water onmiddellijk na inhalatie kan helpen deze bijwerkingen te voorkomen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen tot 1 op de 100 personen treffen):

- hoofdpijn
- geïrriteerde keel, hese stem
- verergering van kortademigheid, hoesten en piepende ademhaling (wat paradoxaal bronchospasme wordt genoemd). Als dit voorvalt, mag u geen dosis CLENIL meer nemen. Neem vervolgens onmiddellijk contact op met uw arts. De kans bestaat dat uw arts uw astma of piepende ademhaling evalueert en, zo nodig, u een andere behandelingskuur laat beginnen. Het is mogelijk dat u wordt verteld dat u CLENIL niet opnieuw mag gebruiken.

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen tot 1 op de 1.000 personen treffen):

- koortsblaasjes (herpes simplex), pijnlijke blaasachtige blaasjes op uw lippen en in uw mond
- beven (onvrijwillig trillen)
- gevoel van vermoeidheid
- een allergische reactie (zwellen van de ogen, het gezicht, de lippen en de keel, wat leidt tot ernstige ademhalingsproblemen, huiduitslag, netelroos, jeuk of roodheid)

De volgende bijwerkingen kunnen ook vaker voorkomen bij kinderen

- Slaapproblemen, depressie of zich zorgen maken, rusteloosheid, nervositeit, overdreven opgewonden zijn of prikkelbaarheid

Bij hoge doses gedurende een lange periode kan CLENIL invloed hebben op de normale productie van corticosteroiden in het lichaam. Het is mogelijk dat getroffen kinderen en jongeren langzamer groeien dan anderen en daarom is het belangrijk dat ze hun arts regelmatig hun lichaamslengte laten controleren. Dunner worden van de botten en oogproblemen, waaronder troebeling van de ooglenzen (cataract), verhoogde druk in het oog (glaucoom) zijn gemeld.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de zak en de ampul.

De ampullen rechtop bewaren in de oorspronkelijke verpakking (kartonnen doos) ter bescherming tegen licht.

Noteer na opening van de zak de datum in het vakje op de zak. De ampullen 3 maanden na de datum van opening van de zak niet meer gebruiken.

Voor de 800 microgram ampullen: na opening van de ampul bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De resterende hoeveelheid moet na opening binnen 12 uur worden gebruikt

CLENIL niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in CLENIL?**

De werkzame stof in dit middel is beclometasondipropionaat.

Elke ampul bevat 400 microgram beclometasondipropionaat suspensie in 1 ml.

Elke ampul bevat 800 microgram beclometasondipropionaat suspensie in 2 ml.

De 800 microgram ampul heeft een schaalverdeling waarmee de helft van de inhoud wordt aangeduid (overeenkomend met 400 microgram).

De andere stoffen in dit middel zijn polysorbaat 20, sorbitanlauraat, natriumchloride, water voor injecties.

### **Hoe ziet CLENIL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

CLENIL is een witte of bijna witte vernevelsuspensie.

CLENIL vernevelsuspensie wordt geleverd in polyethyleen ampullen met 1 ml (CLENIL 400 microgram) of 2 ml (CLENIL 800 microgram). Er zijn strips met 5 ampullen in elke afgesloten zak, in verpakkingsgrootten van 10 ampullen (2 zakken), 20 ampullen (4 zakken) of 40 ampullen (8 zakken).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: {Zie **BIJLAGE I** van referral}

Fabrikant: Chiesi Farmaceutici S.p.A., 26/A via Palermo, 43122 Parma, Italië.

### **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

{Zie **BIJLAGE I** van referral}

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in [MM/JJJJ].**