1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CLIPPER 5 mg maagsapresistente tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg beclometasondipropionaat.
Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten met verlengde afgifte.
Ronde convexe, ivoorkleurige omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige colitis ulcerosa in de actieve fase als toegevoegde therapie aan 5-ASA bevattende geneesmiddelen bij patiënten, die niet reageren op een 5-ASA therapie in de actieve fase.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Eén tablet CLIPPER 5 mg per dag, 's morgens in te nemen *vóór of na een licht ontbijt.*
Behandelingsperiodes van niet meer dan 4 weken worden aanbevolen.

Ouderen
Een speciale dosisaanpassing wordt niet aanbevolen. Hoe dan ook is de ervaring met het gebruik van CLIPPER bij ouderen eerder beperkt.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van CLIPPER bij pediatrische patiënten. Clipper wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening
De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met een beetje water en mogen niet gebroken of gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

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

- Tuberculeuse, lokale mycotische en virale infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien er geen gegevens bekend zijn over het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt de behandeling met CLIPPER bij deze patiënten niet aanbevolen.
Aangezien er geen gegevens zijn bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie worden deze patiënten best met de nodige voorzichtigheid behandeld.
Gebruik dit geneesmiddel met de nodige voorzichtigheid bij patiënten met tuberculose, diabetes mellitus, gastroduodenale ulcera, ernstige arteriële hypertensie, osteoporose, hypoadrenalisme, glaucoom en cataract.
Indien er een voorafbestaande intestinale infectie aanwezig is of indien zulk een infectie optreedt tijdens de behandeling, moet onmiddellijk een aangepaste antibiotische therapie worden opgestart.
Klinische veiligheidsgegevens over een behandelingsduur van meer dan 4 weken zijn niet beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel gedurende een langere periode niet aanbevolen.

Na 4 weken behandeling met CLIPPER 5 mg per dag werd een reductie van de plasmaspiegels van corticosteroïden bij 25 % van de patiënten vastgesteld. Dit percentage is veel lager in vergelijking met het percentage bij patiënten behandeld met orale systemische corticosteroïden, zoals prednisolone aan een dosis van 40 mg/dag, waarbij plasma cortisol spiegels beneden de normale waarden worden vastgesteld (76% na 8 weken behandeling, gepubliceerde gegevens). Dit is te wijten aan de lage systemische beschikbaarheid van de actieve metaboliet beclometason-17 monopropionaat (B-17-MP) na toediening van CLIPPER 5 mg/dag wat overeenkomt met 20% vergeleken met de intraveneuze dosis.
Het effect op de hypothalamo-hypofyse-bijnieras kan als voorbijgaand beschouwd worden en het herstel van de hypothalamo-hypofyse-bijnierfunctie kan normaal verwacht worden nadat het geneesmiddel niet meer wordt ingenomen. Hoe dan ook, omwille van het gebrek aan opvolgingsgegevens na de normale behandelingsperiode is een nauwkeurige supervisie van de klinische symptomen bij de patiënt aan te raden.
Indien gedurende een langere periode wordt behandeld, kunnen bijwerkingen gerelateerd aan de onderdrukking van de hypothalamo-hypofyse-bijnieras mogelijk optreden (zie rubriek 4.8). De onderdrukking van de hypothalamo-hypofyse-bijnieras kan de stress response reduceren. Wanneer patiënten een heelkundige ingreep ondergaan of aan andere stressfactoren worden blootgesteld, wordt een supplementaire behandeling met glucocorticoïden aanbevolen.
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie problemen, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Patiënten en/of zorgverstrekkers dienen gewaarschuwd te worden dat mogelijks ernstige psychiatrische nevenwerkingen kunnen optreden met systemische corticosteroïden (zie rubriek 4.8). Symptomen treden typisch op binnen enkele dagen of weken na het opstarten van de behandeling. De risico's kunnen hoger zijn met hoge dosissen/systemische blootstelling (zie ook rubriek 4.5 farmacokinetische interacties die het risico op nevenwerkingen kunnen verhogen), alhoewel dosis gehaltes geen voorspelling toelaten omtrent de aanvang, het type, de ernst of de duur van de reacties. De meeste reacties herstellen zich na ofwel het reduceren van de dosis ofwel stopzetting, alhoewel een specifieke behandeling noodzakelijk kan zijn. Patiënten/zorgverstrekkers dienen aangemoedigd te worden om medisch advies te vragen wanneer men zich zorgen maakt omtrent een ontwikkeling van psychologische symptomen, meer bepaald wanneer er vermoeden bestaat van gedeprimeerde gemoedsgesteltenis of zelfmoordneigingen. Patiënten/zorgverstrekkers dienen ook alert te zijn voor mogelijke psychiatrische stoornissen die kunnen ontstaan ofwel gedurende ofwel onmiddellijk na afzwakking/stopzetting van de dosis aan systemische steroïden, alhoewel dergelijke reacties niet frequent werden gerapporteerd.

Bijzondere zorgzaamheid is vereist wanneer men overweegt om systemische corticosteroïden te gebruiken bij patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige affectieve stoornissen bij zichzelf of bij de naaste familieleden. Bij deze kunnen depressie of manisch-depressieve ziektebeelden en voorgaande steroïd psychosen weerhouden worden.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.
Aangezien beclometasondipropionaat een zeer snelle metabolisatie via esterasen ondergaat zonder dat cytochroom P450 daarin tussenkomt, is het minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroïden, en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, cobicistat) kan echter niet worden uitgesloten, en derhalve worden voorzichtigheid en passende controle geadviseerd bij het gebruik van dergelijke middelen. .
CLIPPER werd in klinische studies samen met een orale of rectale behandeling op basis van mesalazine gebruikt. Ook al werden geen specifieke farmacodynamische interacties bestudeerd, toch hebben klinische studies geen stijging van de ernst van de bijwerkingen, te wijten aan de associatie van BDP met 5-ASA producten, aangetoond. Daarenboven is het weinig waarschijnlijk dat, wegens de verschillende farmacokinetische kanalen van de twee geneesmiddelen, metabole interacties zullen optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gegevens over een groot aantal blootstellingen tijdens de zwangerschap tonen geen ongunstige effecten op de zwangerschap noch op de gezondheid van de pasgeborene aan na inhalatie van 1 mg beclometasondipropionaat per dag. Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens over de orale inname van 5 mg beclometasondipropionaat beschikbaar. Hoge dosissen van systemische corticosteroïden over langere periodes kunnen intra-uteriene groei achterstand veroorzaken.

Dierproeven hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). CLIPPER mag dus niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het werkelijk geïndiceerd is en na een zorgvuldige risico/baten-evaluatie. De foetale groei moet opgevolgd worden.

Borstvoeding
Het is niet bekend of beclometasondipropionaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Wegens het gebrek aan gegevens, mag CLIPPER niet gebruikt worden tijdens borstvoeding, tenzij het strikt geïndiceerd is na een nauwkeurige risico/baten-evaluatie.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Een brede waaier van psychiatrische reacties waaronder affectieve stoornissen (zoals prikkelbare, euforische, gedeprimeerde of labiele gemoedstoestand, en zelfmoordgedachten), psychotische reacties (waaronder manie, delusies, hallucinaties, en verergering van schizofrenie), gedragstoornissen, prikkelbaarheid, angst, slaapstoornissen, en cognitieve dysfunctie waaronder confusie en amnesie werden gerapporteerd met systemische corticosteroïden. Deze reacties zijn erkend en kunnen zowel bij volwassenen als bij kinderen voorkomen. Bij volwassenen werd de frequentie van ernstige reacties geschat op 5-6%.
Psychologische effecten werden ook gerapporteerd bij het stoppen van toedienen van corticosteroïden; de frequentie is onbekend.

De bijwerkingen die tijdens klinische proeven werden vastgesteld bij patiënten behandeld met 5 mg CLIPPER werden allen beschouwd als licht tot matig van aard en kwamen allemaal soms voor (□1/100 en >1/1000):

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	BIJWERKING
Psychische stoornissen	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, constipatie, abdominale pijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtig gevoel, pyrexie

Tijdens klinische studies uitgevoerd met CLIPPER 5 mg tabletten werd aan het einde van 4 weken behandeling een daling van de plasma cortisol spiegels bij tot 25% van de patiënten vastgesteld. Hoe dan ook werden geen symptomen geassocieerd met remming van de bijnierschorsfunctie gemeld.

Niettemin kunnen zelden (□ 1/1.000 en > 1/10000) systemische bijwerkingen optreden, in het bijzonder wanneer hoge dosissen systemische corticosteroïden gedurende langere periodes worden ingenomen.
Deze bijwerkingen kunnen zijn:

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	BIJWERKING
Infecties en parasitaire aandoeningen	Oropharyngeale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie, monocytopenie, granulocytose
Endocriene aandoeningen	Onderdrukking van de bijnierschorsfunctie, moon face
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Obesitas
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, goedaardige intracraniële hypertensie
Oogaandoeningen	Cataract, glaucoom
Huid- en onderhuidsaandoeningen	Lipohypertrofie, rosacea
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Osteoporose

Bijwerkingen met een frequentie die onbekend is (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens), worden gekenmerkt als klasse risico effect voor corticosteroïden.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	BIJWERKING
Oogaandoeningen	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	De hik

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:

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tot nu toe werden nog geen gevallen van overdosering gemeld. Hoe dan ook dienen de volgende maatregelen genomen worden in het geval van een acute of chronische inname die de therapeutische dosis overschrijdt:
Acute
Inname van dit geneesmiddel in dosissen hoger dan de aanbevolen dosis kan leiden tot een tijdelijke onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Dit vereist geen urgente interventie.
Chronische
Monitoring van de bijnierschorsreserve kan aangewezen zijn. De behandeling moet verder gezet worden aan een dosis die voldoende is om de colitis ulcerosa onder controle te houden en niet meer.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor lokaal gebruik:
ATC Code: A07EA07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Clipper tabletten bevatten beclometasondipropionaat (BDP), een pro-drug met een zwakke affiniteit voor binding aan de glucocorticoïd receptor. BDP wordt via esterasen gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat (B-17-MP) met een hoge topische anti-inflammatoire activiteit, met ongeveer 30 maal de kracht van BDP.
Scintigrafische studies met Clipper bij gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat de integriteit van de tabletten onaangetast bleef terwijl het preparaat in de maag verbleef. Eenmaal in de dunne darm terechtgekomen bleven de tabletten intact gedurende een belangrijk tijdsbestek (57-118 min) vooraleer de eerste tekenen van desintegratie te merken waren. De kern van de tabletten met verlengde afgifte viel gradueel uiteen en een volledige desintegratie werd in het proximale gedeelte van het colon en in de dunne darm bereikt binnen de 4-5 uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Effecten op de hypofyse-bijnieras werden geëvalueerd in vier klinische studies evenals in een klinisch farmacologische studie bij patiënten met colitis ulcerosa. Ook al was de ochtendserumspiegel van cortisol beïnvloed door het toedienen van Clipper tabletten, wat bij maximum 25% van de patiënten leidde tot onderdrukking van het endogene cortisolgehalte aan het einde van de behandeling, toch werden geen corticosteroïd gerelateerde bijwerkingen gemeld gedurende de beperkte periode van de klinische studies.

Vermits de behandeling met Clipper tabletten niet langer dan 4 weken duurt, kan het effect op de hypothalamo-hypofyse-bijnieras als voorbijgaand beschouwd worden en het herstel van de hypothalamo-hypofyse-bijnierfunctie kan verwacht worden na het stopzetten van de toediening van het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beclometasondipropionaat (BDP) wordt heel snel gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet B-17-MP via esterasen die meestal in het lever- en longweefsel worden aangetroffen. In humaan serum en darmsappen wordt B-17-MP waarschijnlijk gevormd door pancreatine. Minder voorkomende inactieve metabolieten, beclometason-21-monopropionaat (B-21-MP) en beclometason (BOH) worden ook gevormd. De hydrolyse van BDP in de darmsappen werd bevestigd gedurende een studie die bedoeld was om het gehalte aan BDP en zijn metabolieten te kwantificeren in ileostomie-uitvloeisels bij patiënten met een terminale ileostomie. Na intraveneuze toediening wordt de beschikbaarheid van BDP en B-17-MP gekenmerkt door een hoge plasmaklaring (150 en 120L/u, respectievelijk), met een klein distributievolume bij steady state voor BDP (20L) en een bredere weefseldistributie voor B-17-MP (424L). De halfwaardetijd bij de uiteindelijke eliminatie bedraagt voor BDP en B17MP 0.5u en 2.7u, respectievelijk. De binding aan plasmaproteïnen is gematigd hoog. De renale klaring van BDP en zijn metabolieten is verwaarloosbaar. Excretie via de stoelgang is de belangrijkste eliminatieroute van BDP, voornamelijk als polaire metabolieten.
De farmacokinetiek van BDP en zijn actieve metaboliet, B-17-MP, na éénmalige en herhaalde orale toediening van CLIPPER werd geëvalueerd bij patiënten met colitis ulcerosa. BDP-spiegels lagen altijd onder de detectielimiet (< 20 mg/ml). De maximale plasmaconcentratie van B-17-MP bekomen na 2 weken behandeling met CLIPPER 5 mg éénmaal per dag bleek vergelijkbaar te zijn, d.w.z. ongeveer 1 ng/ml, met de Cmax vastgesteld met een dosis van 1 mg BDP toegediend door inhalatie. De systemische beschikbaarheid van B-17-MP geëvalueerd in vergelijking met een intraveneuze dosis was ongeveer 20%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteitstudies met beclometasondipropionaat toonden de dosisafhankelijke effecten aan die typisch zijn voor glucocorticoïden. Beclometasondipropionaat is niet genotoxisch en er werden geen aanwijzingen voor carcinogeneïteit vastgesteld bij ratten.
Reproductieve toxiciteitstudies bij dieren hebben teratogene en embryofoetale effecten aangetoond bij muizen en konijnen evenals een verhoogd aantal abortussen en een vertraagde uteriene groei bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet
Lactose monohydraat
Hydroxypropylmethylcellulose
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet
Macrogol 4000
Methacrylzuur methylmethacrylaat copolymeer (1:1)
Titaandioxide (E171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorzorgen voor bewaring.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al/PVDC blisterverpakking
Verpakking van 10 of 30 tabletten
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Chiesi SA/NV
Telecomlaan 9
1831 Diegem
BELGIË

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE277602
LU: 2009020001

- 0503191: verpakking van 10 tabletten
- 0503206: verpakking van 30 tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/11/2005
Datum van laatste verlenging: augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023