

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke blisterverpakking met enkele dosis bevat 200 microgram budesonide en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat, wat overeenkomt met een ingeademde dosis van 194 microgram budesonide en 5,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat 12,294 mg per blisterverpakking met enkele dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.
Wit poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta2-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht:

- patiënten wiens astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroid en ‘zonodig’ een kortwerkende bèta2-adrenoceptoragonist.
- of
- patiënten wiens klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta2-adrenoceptoragonist.

Chronische obstructieve pulmonaire ziekte (COPD)

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen (18 jaar en ouder) voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met ‘forced expiratory volume’ in 1 seconde (FEV₁) < 70% voorspelde normaalwaarde (na gebruik van een luchtwegverwijder) en een anamnese van exacerbaties ondanks reguliere therapie met luchtwegverwijders (zie ook rubriek 4.4).

Opmerking: Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis mag enkel gebruikt worden bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: voor inhalatie

Dosering

Astma

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van componenten van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis is individueel en moet aan de ernst van het ziektebeeld worden aangepast. Hiermee moet niet alleen rekening worden gehouden als de behandeling met dit combinatieproduct wordt gestart, maar ook wanneer de onderhoudsdosering wordt aangepast. Indien een individuele patiënt een combinatie-dosering nodig heeft die anders is dan beschikbaar in de combinatie-inhalator, dan dient een juiste dosering van inhalatiecorticosteroiden en/of bèta2-adrenoceptoragonisten via afzonderlijke inhalatoren te worden voorgeschreven.

De dosering dient tot een zo laag mogelijke dosering, waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden, te worden getitreerd. Patiënten dienen regelmatig door de arts te worden gecontroleerd, zodat de dosering Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis optimaal blijft. Indien het ziektebeeld gedurende ruime tijd met de laagst aanbevolen dosering stabiel blijft, kan een overstap naar alleen inhalatiecorticosteroiden overwogen worden.

Voor Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis zijn er twee behandelmethoden:

A. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhoudsbehandeling: Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling tezamen met een aparte snelwerkende luchtwegverwijder voor ‘zonodig’ gebruik.

B. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling (Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Maintenance And Reliever Therapy, ‘Smart’): Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling én ‘zonodig’ als respons op symptomen.

A. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhoudsbehandeling

Patiënten worden aangeraden altijd hun aparte snelwerkende luchtwegverwijder beschikbaar te hebben voor ‘zonodig’ gebruik.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (18 jaar en ouder): Tweemaal daags 1-2 inhalaties. Sommige patiënten kunnen tot een maximum van tweemaal daags 4 inhalaties nodig hebben.

Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering en de behandelend arts van mening is dat een langwerkende luchtwegverwijder in combinatie met een inhalatiecorticosteroid voor deze controle nodig is, kan bij de titratie tot de laagst mogelijke effectieve dosering een éénmaal daagse dosering van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis mogelijk zijn.

Toename van het ‘zonodig’ gebruik van aparte snelwerkende luchtwegverwijders wijst op een verslechtering van de aandoening en rechtvaardigt een herbeoordeling van de astmabehandeling.

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

B. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling

Patiënten gebruiken Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis als dagelijkse onderhoudsbehandeling én ‘zonodig’ als respons op symptomen. Patiënten moet worden aangeraden om altijd Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis beschikbaar te hebben voor ‘zonodig’ gebruik.

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling dient speciaal te worden overwogen bij patiënten:

- waar onvoldoende controle van astma bestaat en regelmatig gebruik van ‘zonodig’ medicatie voorkomt;
- met astma-exacerbaties in het verleden waarbij medische interventie nodig was.

Een goede controle op dosis-gerelateerde bijwerkingen is gewenst bij patiënten die regelmatig een hoog aantal ‘zonodig’ inhalaties Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis nemen.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (18 jaar en ouder): De aanbevolen onderhoudsdosering is 2 inhalaties per dag, ofwel als enkele inhalatie in de ochtend en avond, ofwel als 2 inhalaties in de ochtend, ofwel als 2 inhalaties in de avond. Voor sommige patiënten kan een onderhoudsdosering van twee maal daags 2 inhalaties van toepassing zijn. Patiënten dienen indien nodig 1 extra inhalatie te gebruiken bij symptomen. Wanneer de symptomen na enkele minuten aanhouden, dient nog een extra inhalatie te worden gebruikt. Per keer mogen niet meer dan 6 inhalaties worden gebruikt.

Een dagelijks gebruik van meer dan 8 inhalaties is normaal gesproken niet nodig. Gedurende een beperkte periode mogen dagelijks maximaal 12 inhalaties gebruikt worden. Patiënten die dagelijks meer dan 8 inhalaties gebruiken, wordt sterk aangeraden medisch advies te vragen. Zij dienen opnieuw te worden onderzocht en hun onderhoudsbehandeling dient heroverwogen te worden.

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

COPD

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (18 jaar en ouder): Tweemaal daags 2 inhalaties.

Algemene informatie

Speciale patiëntengroepen:

Er zijn geen speciale doseringseisen voor ouderen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van budesonide en formoterol bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met een ernstige levercirrose kunnen toegenomen plasmaspiegels van budesonide en formoterol verwacht worden, aangezien deze stoffen voornamelijk via metabole omzetting in de lever worden geëlimineerd.

Wijze van toediening

Instructies voor correct gebruik van Elpenhaler®:

De Elpenhaler® verwijst naar een inhalator voor de inname van geneesmiddelen in de vorm van droog poeder en naar speciaal ontworpen blisterverpakkingen die met die inhalator worden gebruikt. Elke dosis is opgeslagen in de blister van een speciaal ontworpen blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik. De twee geneesmiddelen vormen een enkele geneesmiddelcombinatie. Elke blisterverpakking bevat één (1) dosis van de geneesmiddelcombinatie (enkele dosis).

Let op: Het is belangrijk de patiënt te instrueren:

- de gebruiksinstructies in de bijsluiters, verpakt samen met elke Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®], aandachtig lezen.
- langzaam en diep inademen door het mondstuk om te verzekeren dat een optimale dosis wordt geleverd aan de longen.
- nooit uitademen door het mondstuk.
- de kap van de Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®] terug plaatsen na gebruik.
- de mond uitspoelen met water na het inademen van de onderhoudsdosis, om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren. Indien orofaryngeale spruw plaatsvindt, moeten patiënten ook hun mond spoelen met water na elke inhalatie.

Bij gebruik van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®] proeft en voelt de patiënt vrijwel niets vanwege de kleine hoeveelheid vrijgegeven geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof (lactose, dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies

Het afbouwen van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis kan overwogen worden indien de astmaklachten onder controle zijn. Regelmatige controle van de patiënt tijdens de afbouwende fase is noodzakelijk. De laagst effectieve dosering van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten worden aangeraden altijd hun inhalator voor 'zonodig' gebruik beschikbaar te hebben:

- ofwel Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis (voor patiënten die Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis gebruiken als onderhouds- én 'zonodig' behandeling)
- ofwel een aparte, snelwerkende luchtwegverwijder (voor alle patiënten die Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis alleen gebruiken als onderhoudsbehandeling).

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhoudsdosering zoals voorgeschreven te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben.

Om de kans op mondschimmel te verminderen (zie rubriek 4.8), moet de patiënt geïnstrueerd worden om na iedere inhalatie van de onderhoudsdosering de mond met water te spoelen. Wanneer mondschimmel ontstaat, dienen patiënten ook hun mond met water te spoelen na 'zonodig' gebruik.

Het wordt aanbevolen de dosering niet abrupt te staken, maar geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling wordt gestopt.

Verergering van de ziekte

Ondanks behandeling met Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis zouden ernstige astma-gerelateerde klachten en exacerbaties kunnen optreden. Indien de astma niet onder controle is, of verergerd na het starten van de behandeling met Pulentia 200 microgram/6

microgram/dosis, dient de patiënt gevraagd te worden om de behandeling voort te zetten maar wel contact op te nemen met de behandelend arts.

Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren of de hoogst aanbevolen dosering Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis overschrijden, dan dienen zij contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.2). Acute en progressieve verslechtering van de astma- of COPD klachten kan levensbedreigend zijn. De patiënt moet dan onmiddellijk door een arts worden onderzocht. In deze situatie moet worden overwogen of het noodzakelijk is de dosering inhalatiecorticosteroiden te verhogen, een kuur met orale corticosteroiden toe te voegen of in geval van een infectie, een antibioticum toe te voegen.

Patiënten mogen niet starten met Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis gedurende een exacerbatie of tijdens verergering van de klachten of acute verslechtering van de astma.

Overzetten van orale behandeling

Indien een verstoring van de bijnierfunctie aannemelijk is als gevolg van een eerdere systemische corticosteroidtherapie, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis worden overgezet.

Normaliter vermindert een inhalatietherapie met budesonide de behoefte aan orale steroïden, maar patiënten die overgezet zijn van orale corticosteroiden op inhalatiecorticosteroiden kunnen enige tijd het risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Herstel kan een aanzienlijke tijd vergen na beëindiging van de orale corticosteroidtherapie en patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en overgezet zijn op budesonide per inhalatie kunnen enige tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierfunctie. In deze gevallen dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as regelmatig gecontroleerd te worden.

Tijdens de overzetting van orale therapie naar Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis kan een algemeen lagere systemische steroïde activiteit worden ervaren en kan het optreden van allergische symptomen of symptomen van artritis, zoals rinitis, eczeem en spier- of gewrichtspijn, tot gevolg hebben. Specifieke behandeling dient gestart te worden voor deze aandoeningen. Een algemeen onvoldoende glucocorticoïde effect moet worden vermoed wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen als moeheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken voorkomen. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis van orale glucocorticoïden soms nodig.

Hulpstoffen

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis bevat lactose monohydraat (< 1 mg/inhalatie). Normaal gesproken veroorzaakt deze hoeveelheid geen problemen bij patiënten met een lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten welke een allergische reactie zouden kunnen veroorzaken

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol en ritonavir of andere sterke remmers van CYP3A4 moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit toch noodzakelijk is, moet de tijd tussen het innemen van de medicijnen die een interactie met elkaar hebben zo lang mogelijk zijn. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers en Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én 'zonodig' behandeling wordt niet aanbevolen.

Waarschuwingen bij speciale aandoeningen

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus,

onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopatische subvalvulaire aorta stenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachy-aritmieën en ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval. Formoterol zelf kan mogelijk een verlenging van het QTc-interval induceren.

Hoge doses bèta2-adrenoceptoragonisten kunnen potentieel ernstig hypokaliëmie tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van bèta2-adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken of een hypokaliëmisches effect kunnen potentiëren, bijvoorbeeld xanthine derivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisches effect van de bèta2-adrenoceptoragonist. Met name is voorzichtigheid aanbevolen bij instabiel astma met een wisselend gebruik van snelwerkende luchtwegverwijders, bij ernstig acuut astma omdat het bijbehorende risico verhoogd kan zijn door hypoxie en bij andere aandoeningen waarbij de waarschijnlijkheid op hypokaliëmie verhoogd is. Het wordt geadviseerd de serumkaliumspiegel gedurende deze situaties te controleren.

Zoals bij alle bèta2-adrenoceptoragonisten moet overwogen worden om bij diabetespatiënten aanvullende bloedglucose bepalingen te doen.

Bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmelinfecties of virale infecties van de luchtwegen, dient de behoefte aan en de dosering van inhalatiecorticosteroiden opnieuw te worden beoordeeld.

Systemische effecten

Zoals bij ieder inhalatiecorticosteroid kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroiden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorsuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

De potentiële effecten op de botdichtheid moeten in het bijzonder in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig hoge doses krijgen en gelijktijdige risicofactoren voor osteoporose hebben. Lange termijnstudies met budesonide per inhalatie bij kinderen met een gemiddelde dosis van 400 microgram (vrijgegeven dosis) of volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (vrijgegeven dosis) toonden geen significant effect aan op de minerale botdichtheid. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het effect van budesonide en formoterol bij hogere doses.

Bij het gebruik van systemische en topische corticosteroiden kunnen zichtstoornissen gemeld worden. Als een patiënt symptomen als wazig zicht of andere zichtstoornissen vertoont, moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Deze arts zal de mogelijke oorzaken onderzoeken, waaronder cataract, glaucoom of andere zeldzame aandoeningen zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na het gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Bijnierfunctie

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of budesonide per inhalatie moet niet abrupt worden gestaakt.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, met name hoger dan de aanbevolen doses, kan klinisch significante bijnierschorssuppressie tot gevolg hebben. Daarom dient aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie in overweging te worden genomen gedurende periodes van stress, zoals bij ernstige infecties of een electieve operatie. Snelle verlaging van de dosering van steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Symptomen en tekenen die kunnen wijzen op acute bijniercrisis kunnen onduidelijk zijn, maar omvatten anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd bewustzijnsniveau, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Paradoxaal bronchospasme

Evenals bij andere inhalatietherapieën, kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” of kortademigheid na inhalatie. Wanneer de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, dient Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis te worden gestaakt, de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden regelmatig te meten. Indien de groei vertraagd is dient de therapie opnieuw te worden beoordeeld met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroïdtherapie moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke risico op groeiremming. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt een verwijzing naar de kinderlongarts te geven.

Er zijn beperkte gegevens van lange termijn studies die aangeven dat de meeste kinderen en jongvolwassenen die behandeld worden met budesonide per inhalatie hun streeflengte uiteindelijk bereiken. Een kleine, maar voorbijgaande vermindering in groei (ongeveer 1 cm) is echter in het begin waargenomen. Dit vindt in het algemeen in het eerste jaar van de behandeling plaats.

COPD populatie

Er zijn geen klinische-studiegegevens beschikbaar over budesonide/formoterol bij COPD-patiënten met een $FEV_1 > 50\%$ voorspelde normaalwaarde vóór gebruik van een luchtwegverwijder en een $FEV_1 < 70\%$ voorspelde normaalwaarde na gebruik van een luchtwegverwijder (zie rubriek 5.1).

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is waarschijnlijk dat sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telithromycine, nefazodon en HIV proteaseremmers) de plasmaspiegels van budesonide aanzienlijk verhogen en gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient het tijdsinterval tussen toediening van de remmer en budesonide zo lang als mogelijk te zijn (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers en Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én 'zonodig' behandeling wordt niet aanbevolen.

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels gemiddeld zesvoudig van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een enkele dosis van 3 mg). Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drievoudig verhoogd. Hieruit blijkt dat een langere tijdsinterval tussen de toedieningen, de stijging in het plasma kan verminderen. Over de interactie met hoge dosis geïnhaleerd budesonide zijn beperkte gegevens beschikbaar. Deze gegevens tonen aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (een enkele dosis van 1000 µg).

Farmacodynamische interacties

Bèta-blokkers kunnen de effecten van formoterol verzwakken of remmen. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis moet om deze reden niet gelijktijdig gegeven worden met bèta-blokkers (inclusief oogdruppels) tenzij het medisch noodzakelijk is.

Bij gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procainamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën toenemen.

L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kunnen de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta2-sympaticomimetica verslechteren.

Bij gelijktijdige behandeling met MAO-remmers, inclusief stoffen die dezelfde eigenschappen hebben, zoals furazolidon en procarbazine, kan een hypertensieve reactie bespoedigd worden.

Er bestaat een toegenomen risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie ontvangen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-agonisten of anti-cholinergica kan een potentieel additioneel bronchusverwijdend effect hebben.

Hypokaliëmie kan de neiging tot aritmieën, bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden, verhogen.

Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van een bèta2-agonisttherapie en kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroïden en diuretica (zie rubriek 4.4).

Voor budesonide en formoterol zijn geen interacties bekend met andere medicijnen die bij de behandeling van astma worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis of de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide tijdens de zwangerschap. Gegevens van een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek in ratten gaf geen aanduiding van enig additioneel effect van de combinatie.

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierexperimenteel onderzoek heeft formoterol in zeer hoge systemische concentraties bijwerkingen veroorzaakt in reproductiestudies (zie rubriek 5.3).

Gegevens over het gebruik van geïnhaled budesonide tijdens ongeveer 2000 zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico. Glucocorticosteroïden hebben in dierexperimenteel onderzoek aanleiding gegeven tot misvormingen (zie ook rubriek 5.3). Gezien de aanbevolen dosering is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens.

Dierstudies suggereren een mogelijk verband tussen overmatig prenatale glucocorticoïden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekten bij volwassenen en permanente veranderingen in de dichtheid van de glucocorticoïden-receptoren, neurotransmitterturnover en -gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene doseringsgebied.

Alleen wanneer de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's mag Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis gebruikt worden tijdens zwangerschap. De laagst mogelijke effectieve dosering van budesonide, nodig om een adequate astma controle te waarborgen, moet worden gebruikt.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk overgaat. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk. Toediening van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan enig mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke effect van budesonide op de vruchtbaarheid. In reproductiestudies met formoterol bij dieren werd bij mannelijke ratten een enigszins verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

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

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis zowel budesonide als formoterol bevat, kunnen dezelfde bijwerkingen optreden zoals deze bij de afzonderlijke middelen zijn waargenomen. Er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee bestanddelen. De meeste gangbare stofgerelateerde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een therapie met een bèta2-adrenoceptoragonist, zoals tremor en palpitaties. Deze zijn mild van aard en verdwijnen binnen een aantal dagen na aanvang van de behandeling.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met budesonide of formoterol worden hieronder weergegeven. Het voorkomen van bijwerkingen is gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$)

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candida-infecties in de mond- en/of keelholte Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, zoals exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Ziekte van Cushing, bijniersuppressie, groeiachterstand, verlaagde botdichtheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Depressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zicht (zie ook rubriek 4.4)

	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritme stoornissen, zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles
	Zeer zelden	Angina pectoris, prolongatie van QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukwisselingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Milde irritatie in de keel, hoesten, dysfonie, waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierkramp

Candida-infecties in de mond en/of keelholte zijn een gevolg van de depositie van het geneesmiddel. Het adviseren van de patiënt om de mond te spoelen met water na elke onderhoudsdosering zal het risico verminderen. Candida-infecties in de mond en/of keelholte reageren gewoonlijk op lokale antischimmel behandeling, zonder dat de inhalatiecorticosteroiden gestopt hoeven te worden. Indien orofaryngeale spruw plaatsvindt, moeten patiënten ook hun mond spoelen met water na elke inhalatie.

Evenals bij andere inhalatietherapieën kan zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” of kortademigheid na inhalatie. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden. Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis dient direct te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten bij inhalatiecorticosteroiden kunnen voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroiden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorsuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Verhoogde gevoeligheid voor infecties en een verminderd aanpassingsvermogen in stressvolle situaties kunnen ook voorkomen. Effecten zijn vermoedelijk afhankelijk van de dosis, blootstellingstijd, gelijktijdige en eerdere steroïdenblootstelling en individuele gevoeligheid.

Behandeling met bèta2-adrenoceptoragonisten kan leiden tot een verhoging van de insuline bloedspiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Pediatrie patiënten

Het verdient aanbeveling om de lengte van kinderen die langdurig met inhalatiecorticosteroiden worden behandeld, regelmatig te monitoren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het

geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die typerend zijn voor bèta2-adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitations. In enkele gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken gemeld. Ondersteunende en symptomatische behandelingen zijn hierbij aangewezen. Bij patiënten met een acute bronchiale obstructie was het niet nodig extra veiligheidsmaatregelen te nemen, nadat zij 90 microgram formoterol gedurende 3 uur kregen toegediend.

Er wordt niet verwacht dat acute overdosering met budesonide, zelfs in excessieve doseringen, een klinisch probleem zal geven. Wanneer budesonide chronisch in excessieve doseringen wordt gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroid effecten, zoals een verhoogde cortisolspiegel en bijnierschorsuppressie, optreden.

Indien Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis therapie dient te worden stopgezet als gevolg van een overdosering van de formoterol component van het geneesmiddel, dient een geschikte inhalatiecorticosteroidtherapie overwogen te worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen luchtwegaandoeningen: adrenergica, inhalatiemiddelen. ATC-code: R03AK07.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis bevat budesonide en formoterol. Beide stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen. Zij hebben additionele effecten met betrekking tot de vermindering van astma-exacerbaties. De specifieke eigenschappen van budesonide en formoterol maken het mogelijk dat de combinatie te gebruiken is als onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling of alleen als onderhoudsbehandeling van astma:

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroid en oefent na inhalatie van de aanbevolen dosering een dosisafhankelijk ontstekingsremmend effect in de longen uit waardoor symptomen en astma-exacerbaties verminderen. Geïnhaleerd budesonide geeft, in vergelijking met systemisch toegediende corticosteroiden, minder ernstige bijwerkingen. Het exacte mechanisme waarop dit ontstekingsremmend effect van glucocorticosteroiden gebaseerd is, is echter onbekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve bèta2-adrenoceptoragonist die na inhalatie een snelle en langwerkende ontspanning van het gladde spierweefsel van de bronchiën geeft bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het bronchusverwijdende effect is dosisafhankelijk en zet binnen 1-3 minuten na inhalatie in. Het effect houdt minimaal 12 uur na een enkelvoudige dosis aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Klinische effectiviteit van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhoudsbehandeling

Klinisch onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat de toevoeging van formoterol aan budesonide de symptomen van astma en de longfunctie verbeterde en het aantal exacerbaties verminderde. In twee 12 weken durende studies bij patiënten met astma was het effect van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis op de longfunctie gelijk aan dat van budesonide en formoterol in aparte inhalatoren en overtrof het effect van budesonide alleen. Alle behandelgroepen gebruikten een kortwerkende beta2-adrenoceptoragonist als ‘zonodig’ behandeling. Het anti-astmatische effect verminderde niet in de tijd.

Er zijn twee 12 weken durende pediatrische studies uitgevoerd waarbij 265 kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar werden behandeld met een onderhoudsdosis budesonide/formoterol (tweemaal daags 2 inhalaties van 80 microgram/4,5 microgram/inhalatie) en zo nodig een kortwerkende β 2-adrenoceptoragonist. Bij beide studies verbeterde de longfunctie en werd de behandeling goed verdragen in vergelijking met de corresponderende dosis van alleen budesonide.

Klinische effectiviteit van Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling

12076 astmapatiënten werden in 5 dubbel-blinde effectiviteits- en veiligheids-studies geïncludeerd (4447 patiënten werden gerandomiseerd naar ‘Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Maintenance And Reliever Therapy’) voor een periode van 6 tot 12 maanden. De patiënten vertoonden symptomen ondanks het gebruik van inhalatiecorticosteroiden.

Budesonide/formoterol onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling’ resulteerde in een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van ernstige exacerbaties voor alle vergelijkingen in de 5 studies. Deze vergelijkingen bevatten onder andere budesonide/formoterol in een hogere onderhoudsdosering met terbutaline als ‘zonodig’ (studie 735) en budesonide/formoterol op gelijke onderhoudsdosering met ofwel formoterol ofwel terbutaline als ‘zonodig’ (studie 734) (Tabel 2). Binnen studie 735 bleven longfunctie, controle van symptomen en ‘zonodig’ gebruik gelijk binnen alle behandelgroepen. In studie 734 waren symptomen en ‘zonodig’ gebruik verminderd en verbeterde de longfunctie in vergelijking met de andere vergelijkende behandelgroepen. Een combinatie van de 5 studies toonde aan dat patiënten die met budesonide/formoterol onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling behandeld werden, gemiddeld op 57% van de behandelingsdagen geen ‘zonodig’ inhalaties gebruikten. In de loop van de tijd trad geen tolerantie op voor het luchtwegverwijdende effect.

Tabel 2 Overzicht van ernstige exacerbaties in klinische studies

Studie Nr. Duur	Behandelde groepen	N	Ernstige exacerbaties ^a	
			exacerbaties	Exacerbaties/ patiënt-jaar
Studie 735 6 maanden	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + ‘zonodig’	1103	125	0,23 ^b
	Budesonide/formoterol 320/9µg bd + terbutaline 0,4 mg ‘zonodig’	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0,4 mg ‘zonodig’	1119	208	0,38
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + ‘zonodig’	1107	194	0,19 ^b

Studie Nr. Duur	Behandelde groepen	N	Ernstige exacerbaties ^a	
			exacerbaties	Exacerbaties/ patiënt-jaar
Studie 734 12 maanden	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4.5 µg 'zonodig'	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutaline 0.4 mg 'zonodig'	1138	377	0,37

^a Hospitalisatie/eerste hulp behandeling of behandeling met orale steroïden

^b Afname in hoeveelheid exacerbaties is statistisch significant (P waarde <0,01) voor beide vergelijkingen

Een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid bij jongeren en volwassenen werd aangetoond in 6 dubbelblinde studies, bestaande uit de 5 studies die hierboven vermeld staan en een aanvullende studie waarbij een hogere onderhoudsdosis van 160/4,5 microgram, tweemaal daags twee inhalaties gebruikt werd. Deze beoordelingen werden gebaseerd op een totaal van 14.385 astmapatiënten waaronder 1.847 jongeren. Het aantal jongeren dat als onderdeel van de onderhoudsbehandeling met budesonide/formoterol en 'zonodig' therapie op ten minste één dag meer dan 8 inhalaties gebruikte, was beperkt. Een dergelijk gebruik was incidenteel.

In twee andere studies met patiënten die als gevolg van acute astma symptomen medische behandeling zochten, gaf budesonide/formoterol snelle en effectieve verlichting van bronchoconstrictie, vergelijkbaar met salbutamol en formoterol.

COPD

In twee 12 maanden durende studies werd bij patiënten met matig tot ernstig COPD het effect van budesonide/formoterol op de longfunctie en het aantal exacerbaties (gedefinieerd als kuren met orale steroïden en/of een kuur met antibiotica en/of ziekenhuisopnames) geëvalueerd. Het inclusiecriteria voor beide studies was een FEV₁ <50% voorspelde normaalwaarde vóór gebruik van een luchtwegverwijder. Bij inclusie in de studies was de mediane FEV₁ na gebruik van de luchtwegverwijder 42% van de voorspeld normaal. Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals boven gedefinieerd) werd significant verminderd in vergelijking met de behandeling met formoterol alleen of placebo (gemiddeld 1,4 in vergelijking tot 1,8-1,9 in de placebo/formoterol groep). Het gemiddelde aantal dagen op orale corticosteroïden/patiënt gedurende 12 maanden werd enigszins verminderd in de budesonide/formoterol groep (7-8 dagen/patiënt/jaar in vergelijking met respectievelijk 11-12 en 9-12 in de placebo en formoterol groepen). Wat betreft wijzigingen in longfunctieparameters, zoals FEV₁, was budesonide/formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In farmacokinetische studies met en zonder een koolblokkering, werd Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®] geëvalueerd door vergelijking met een alternatief goedgekeurd geïnhaleerd combinatieproduct met vaste dosis, dat dezelfde werkzame stoffen bevat, namelijk budesonide en formoterol; daaruit bleek dat het equivalent was in zowel systemische blootstelling (veiligheid) en longdepositie (werkzaamheid). *In vitro* gegevens met Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®] vertoonden een gemiddelde geïnhaleerde dosis van 194 microgram/5,5 microgram voor een dosis op het etiket van 200 microgram/6 microgram. Na inhalatie van de combinatie budesonide/formoterol via Elpenhaler[®] tijdens *in vitro* depositiestudies, varieerde de longdepositie van budesonide tussen 31% en 45% van de

geïnhaleerde dosis en de longdepositie van formoterol varieerde tussen 35% en 50% van de geïnhaleerde dosis.

Absorptie

Voor de vaste dosis combinatie van budesonide en formoterol, en voor de overeenkomstige monoprodukten is aangetoond dat deze bio-equivalent zijn met betrekking tot systemische blootstelling aan budesonide, respectievelijk formoterol. Desondanks was een kleine toename van de cortisolsuppressie te zien na toediening van de vaste dosis combinatie in vergelijking tot de monoprodukten. Dit verschil heeft geen invloed op de klinische veiligheid.

Er is geen bewijs voor farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol.

Farmacokinetische parameters voor de beide middelen waren vergelijkbaar na de toediening van budesonide en formoterol als monoprodukten of via toediening als de vaste dosis combinatie. Na toediening van de vaste combinatie was de AUC van budesonide licht verhoogd, de absorptiesnelheid versneld en de maximale plasmaconcentratie gestegen. Voor formoterol werd geen verschil gezien in de maximale plasmaconcentratie na toediening van de vaste combinatie.

Klinische studies met Pulentia 200 microgram/6 microgram/dosis Elpenhaler[®] toonden dat geïnhaleerde budesonide snel wordt geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten na inhalatie, terwijl geïnhaleerde formoterol snel wordt geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 10 minuten na inhalatie.

Volgens de wetenschappelijke literatuur bedraagt de systemische biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde budesonide ongeveer 49% van de geleverde dosis, terwijl de systemische biologische beschikbaarheid van geïnhaleerde formoterol ongeveer 61% van de geleverde dosis is.

Distributie en biotransformatie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume is ongeveer 4 liter/kg voor formoterol en 3 liter/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd door middel van conjugatie reacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar zij worden hoofdzakelijk gezien als geïnactiverde conjugaten). Budesonide wordt tijdens de eerste passage door de lever voor ongeveer 90% gemetaboliseerd in metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6 β -hydroxybudesonide en 16- α -hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% in vergelijking met budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor enige metabole interacties of enige verdringingsreacties tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

Het grootste deel van een dosis formoterol wordt getransformeerd door metabolisme in de lever, gevolgd door renale eliminatie. Na inhalatie wordt 8% tot 13% van de afgegeven dosis formoterol onveranderd via de urine uitgescheiden. Formoterol heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,4 liter/min) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 17 uur.

Het metabolisme van budesonide verloopt voornamelijk via het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden onveranderd of in geconjugeerde vorm via de urine geëlimineerd. Alleen verwaarloosbare hoeveelheden onveranderd budesonide zijn in de urine teruggevonden. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 liter/min) en de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is gemiddeld 4 uur.

De farmacokinetiek van budesonide en formoterol bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet bekend. De blootstelling aan budesonide en formoterol kan verhoogd zijn bij patiënten met leverziekten.

Lineariteit/non-lineariteit

De systemische blootstelling voor zowel budesonide als formoterol correleert op lineaire wijze aan de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxische effecten die in dierexperimenteel onderzoek met budesonide en formoterol werden waargenomen, zowel gegeven als combinatie of als individuele stof, waren het directe gevolg van hun versterkte farmacologische activiteit.

In dierreproductieonderzoeken is voor corticosteroiden, zoals budesonide, aangetoond dat deze misvormingen (zoals gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) veroorzaken. Echter deze dierexperimentele resultaten lijken in de aanbevolen dosering niet relevant te zijn voor de mens. In dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond, naast zowel innestelingstoornissen, verminderde vroege postnatale overleving en een verlaagd geboortegewicht. Dit met aanzienlijk hogere doseringen dan bij klinisch gebruik. Echter deze dierexperimentele resultaten lijken niet relevant te zijn voor de mens.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwitten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een witte kunststof inhalator, met 60 alu-alu blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.

Pak x 60 doses: 1 inhalator x 60 doses

Of

Een witte kunststof inhalator, met 60 alu-alu blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik en een reservehouder van kunststof met 60 alu-alu blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.
Pak x 120 doses: 1 inhalator x 60 doses + 1 houder x 60 doses

Of

Twee witte kunststof inhalatoren, met elk 60 alu-alu blisterverpakking voor éénmalig gebruik, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.
Pak x 120 doses: 2 inhalatoren x 60 doses

Of

Drie witte kunststof inhalatoren, met elk 60 alu-alu blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.
Pak x 180 doses: 3 inhalatoren x 60 doses.

Of

Zes witte kunststof inhalatoren, met elk 60 alu-alu blisterverpakking voor éénmalig gebruik, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.
Pak x 360 doses: 6 inhalatoren x 60 doses

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave. , 19009, Pikermi
Attica, Griekenland

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

RVG 115266

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2015
Datum van laatste verlenging: 2 juni 2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 11 oktober 2022.