

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pulentia 400 microgram/12 microgram/dosis inhalatiepoeder, voorverdeeld

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke blisterverpakking met enkele dosis bevat 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat, wat overeenkomt met een ingeademde dosis van 380 microgram budesonide en 11 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat 12,088 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 400 microgram/12 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 (FEV<sub>1</sub>) < 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 400 microgram/12 microgram/dosis mag enkel gebruikt worden bij volwassenen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: voor inhalatie

### Dosering

#### **Astma**

Pulentia 400 microgram/12 microgram/dosis is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van componenten van Pulentia 400 microgram/12 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.

*Aanbevolen doseringen:*

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

Patiënten dienen regelmatig door de arts te worden gecontroleerd, zodat de dosering Pulentia 400 microgram/12 microgram/dosis optimaal blijft. De dosering moet tot een zo laag mogelijke dosering worden getitreerd, waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden. Indien het ziektebeeld gedurende ruime tijd stabiel blijft met de laagst aanbevolen dosering, kan een overstap naar alleen inhalatiecorticosteroiden worden overwogen.

Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering en de behandelend arts van mening is dat een langwerkende luchtwegverwijder voor deze controle nodig is, kan bij de titratie tot de laagst mogelijke effectieve dosering een éénmaal daagse dosering van Pulentia 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pulentia 400 microgram/12 microgram/dosis dient alleen als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Lagere doseringen zijn beschikbaar voor de Pulentia 400 microgram/12 microgram/dosis onderhouds- én ‘zonodig’ behandeling (200 microgram/6 microgram/inhalatie en 100 microgram/6 microgram/inhalatie).

#### **COPD**

*Aanbevolen doseringen:*

*Volwassenen (18 jaar en ouder):* Tweemaal daags 1 inhalatie.

#### **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

plasma'spiegels 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 blisters die met die inhalator worden gebruikt. Elke dosis is opgeslagen in de blister van een speciaal ontworpen blisterstrip met enkele dosis. De twee geneesmiddelen vormen een enkele geneesmiddelcombinatie. Elke blister bevat één (1) dosis van de geneesmiddelcombinatie (enkele dosis).

**Let op:** Het is belangrijk de patiënt te instrueren:

- de gebruiksinstructies in de bijsluiter, verpakt samen met elke Pulentia 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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.

Bij gebruik van Pulentia 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.2).

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

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun Pulentia 400 microgram/12 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.

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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis overschrijden, dan dienen zij contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.2). Verhoogd gebruik van snelwerkende luchtwegverwijders duiden op een verslechtering van de onderliggende aandoening en is reden voor een herbeoordeling van de astmabehandeling. 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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 glucosteroid 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 glucocorticosteroiden soms nodig.

#### Hulpstoffen

Pulentia 400 microgram/12 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.

### Waarschuwingen bij speciale aandoeningen

Pulventia 400 microgram/12 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 inhalaticorticosteroïden opnieuw te worden beoordeeld.

### Systemische effecten

Zoals bij ieder inhalaticorticosteroïd kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalaticorticosteroïden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden.

### Bijnierfuctie

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

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden, met name hoger dan de aanbevolen doses, kan klinisch significante bijnierschorsuppressie tot gevolg hebben. Daarom dient aanvullende systemische corticosteroidsuppletie 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 400 microgram/12 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).

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

### *Pediatrische patiënten*

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden 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 huidige 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).

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 400 microgram/12 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.

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 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 geïnhaleerd 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Aangezien Pulentia 400 microgram/12 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 palpataties. 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	Hartritmestoornissen, 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
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spiërkramp

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 400 microgram/12 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 toename van de insuline bloedspiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Pediatrische 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Een overdosering van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die typerend zijn voor bèta2-adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitaties. 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 bijnierschorssuppressie, optreden.

Indien Pulentia 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis bevat budesonide en formoterol. Beide stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen. Zij hebben additionele effecten met betrekking tot de vermindering van astma-exacerbaties. De werkingsmechanismen van beide bestanddelen worden hieronder besproken:

#### *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 dosis-

afhankelijk 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**

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 400 microgram/12 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  $\beta$ 2-adrenoceptoragonist. Bij beide studies verbeterde de longfunctie en werd de behandeling goed verdragen in vergelijking met de corresponderende dosis van alleen budesonide.

#### **COPD**

In twee 12 maanden durende studies werd bij patiënten met matig tot ernstig COPD het effect op de longfunctie en het aantal exacerbaties (gedefinieerd als kuren met orale steroïden en/of een kuur met antibiotica en/of ziekenhuisopnames) geëvalueerd. Het inclusie criterium voor beide studies was een  $FEV_1 < 50\%$  voorspelde normaalwaarde vóór gebruik van een luchtwegverwijder. Bij inclusie in de studies was de mediane  $FEV_1$  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  $FEV_1$ , was budesonide/formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

In farmacokinetische studies met en zonder een koelblokkering, werd Pulentia 400 microgram/12 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 400 microgram/12 microgram/dosis Elpenhaler® vertoonden een gemiddelde geïnhaleerde dosis van 380 microgram/11 microgram voor een dosis op het etiket van 400 microgram/12 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 met 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 400 microgram/12 microgram/dosis Elpenhaler<sup>®</sup> 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 $\beta$ -hydroxybudesonide en 16- $\alpha$ -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 kinderen en 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 corticosteroïden, 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

Drie witte kunststof inhalatoren, met elk 60 alu-alu blisterverpakkingen voor éénmalig, verpakt in een kartonnen doos samen met de bijsluiter.

Pak x 180 doses: 3 inhalatoren x 60 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsvormen worden in de handel gebracht

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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 115267

**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.