

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bufoleer Easyhaler 160/4,5 microgram/dosis, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (elke dosis die het mondstuk verlaat) bevat:

160 microgram budesonide/inhalatie en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat/inhalatie.

Bij gebruik van de Easyhaler bevat de afgegeven dosis (de dosis uit het mondstuk) dezelfde hoeveelheid werkzame stof als de vrijgemaakte dosis (de dosis uit het reservoir).

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 3.800 microgram per afgegeven dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in een inhalator die afgemeten doses afgeeft (Easyhaler).

Wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

Bufoleer Easyhaler is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) voor de reguliere behandeling van astma waarbij gebruik van een combinatiepreparaat (met een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2 -adrenoceptoragonist) is aangewezen, bij de volgende patiënten:

- patiënten bij wie behandeling met een inhalatiecorticosteroïde en ‘zo nodig’ gebruik van een te inhaleren kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist onvoldoende astmacontrole oplevert;
- of
- patiënten bij wie al een goede mate van astmacontrole is bereikt met behandeling van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2 -adrenoceptoragonist.

Chronisch Obstructieve longziekte (COPD)

Bufoleer Easyhaler is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV_1) < 70% van de normaal voorspelde waarde (post-bronchodilator) en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige behandeling met bronchodilatoren (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

Bufoleer Easyhaler is niet bestemd voor de aanvangsbehandeling van astma. De benodigde dosering van de bestanddelen van Bufoleer Easyhaler kan per patiënt verschillen, en dient te worden afgestemd op de ernst van de aandoening. Men dient hier niet alleen rekening mee te houden bij aanvang van de behandeling met

een combinatiepreparaat, maar ook bij eventuele aanpassing van de onderhoudsdosering. Als een specifieke patiënt een dosiscombinatie nodig heeft die niet voor de combinatie-inhalator beschikbaar is, dient de gepaste β_2 -adrenoceptoragonist- en/of corticosteroïdedosis te worden voorgeschreven voor gebruik met een afzonderlijke inhalator.

Er dient dosistitratie plaats te vinden tot de laagste dosis is gevonden waarbij de astmasymptomen nog steeds goed onder controle zijn. De voorschrijver/zorgverlener dient de patiënt geregeld opnieuw te beoordelen, om ervoor te zorgen dat altijd de optimale Bufoler Easyhaler-dosering wordt gebruikt. Zodra de astmasymptomen langdurig onder controle blijven bij gebruik van de laagste aanbevolen dosis, kan als volgende stap worden uitgetoetst of gebruik van alleen een inhalatiecorticosteroïde afdoende is.

Behandeling met Bufoler Easyhaler kan op twee manieren worden toegepast:

A. onderhoudsbehandeling: hierbij wordt Bufoler Easyhaler gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling, naast aparte aanvalsbehandeling met een snelwerkende luchtwegverwijder.

B. onderhouds- en aanvalsbehandeling: hierbij wordt Bufoler Easyhaler gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling en tevens 'zo nodig' bij het optreden van symptomen.

A. onderhoudsbehandeling

Patiënten dient te worden aangeraden hun aparte, snelwerkende luchtwegverwijder te allen tijde bij de hand te houden voor gebruik in geval van een astma-aanval.

Aanbevolen doses:

Volwassenen (patiënten vanaf 18 jaar): 1-2 inhalaties tweemaal daags. Bij sommige patiënten kan het gebruik van maximaal 4 inhalaties tweemaal daags nodig zijn.

Adolescenten (12-17 jaar): 1-2 inhalaties tweemaal daags.

Onder normale praktijkomstandigheden zou in het geval van voldoende astmacontrole bij tweemaal daags gebruik, als onderdeel van de dosistitratie tot de laagste effectieve dosis kunnen worden overgegaan op eenmaal daags gebruik van Bufoler Easyhaler indien de voorschrijver van mening is dat gebruik van een langwerkende luchtwegverwijder in combinatie met een inhalatiecorticosteroïde nodig blijft om de astmacontrole in stand te houden.

Als de patiënt frequenter gebruik maakt van een aparte, snelwerkende luchtwegverwijder, duidt dat op verergering van de onderliggende aandoening. De astmabehandeling dient dan opnieuw te worden geëvalueerd.

B. onderhouds- en aanvalsbehandeling

De patiënten gebruiken een dagelijkse onderhoudsdosis Bufoler Easyhaler en gebruiken Bufoler Easyhaler daarnaast zo nodig bij het optreden van symptomen. Patiënten dient te worden aangeraden hun Bufoler Easyhaler te allen tijde bij de hand te houden voor gebruik in geval van een astma-aanval.

Voor patiënten die Bufoler Easyhaler als aanvalsbehandeling gebruiken, dient preventief gebruik van Bufoler Easyhaler voor bronchoconstrictie veroorzaakt door allergenen of inspanning te worden besproken tussen arts en patiënt; bij het aanbevolen gebruik moet rekening gehouden worden met de frequentie van behoefte. In geval van frequente behoefte aan luchtwegverwijding zonder overeenkomstige behoefte aan een verhoogde dosis inhalatiecorticosteroïden, moet een alternatieve aanvalsbehandeling gebruikt worden.

Gebruik van een combinatiepreparaat voor onderhouds- en aanvalsbehandeling dient in het bijzonder te worden overwogen voor de volgende patiënten:

- patiënten bij wie de astmasymptomen onvoldoende onder controle zijn en die vaak aanvalsmedicatie nodig hebben;
- patiënten die in het verleden astma-exacerbaties hebben doorgemaakt waarvoor medisch ingrijpen noodzakelijk was.

Patiënten die vaak een groot aantal ‘zo nodig’ doses Bufoler Easyhaler inhaleren, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen.

Aanbevolen doses:

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): de aanbevolen onderhoudsdosering is 2 inhalaties per dag, toegediend als 1 inhalatie 's ochtends en 1 inhalatie 's avonds, of als 2 inhalaties 's ochtends dan wel 's avonds. Voor sommige patiënten kan een onderhoudsdosering van tweemaal daags 2 inhalaties van toepassing zijn. Bij het optreden van symptomen dienen patiënten zo nodig 1 extra dosis te inhaleren. Als de symptomen na enkele minuten nog steeds aanwezig zijn, dient nog een extra dosis te worden geïnhaleerd. Per geval mogen niet meer dan 6 inhalaties worden gebruikt.

Gebruik van een totale dagelijkse dosis van meer dan 8 inhalaties is normaal gesproken niet nodig. Het is wel mogelijk om gedurende een beperkte periode een totale dagelijkse dosering van maximaal 12 inhalaties te gebruiken. Men dient patiënten die meer dan 8 inhalaties per dag gebruiken, dringend te adviseren een arts te raadplegen. Bij deze patiënten dient de toestand opnieuw te worden geëvalueerd en opnieuw te worden gekeken naar de gebruikte onderhoudsbehandeling.

Voor doseringen die niet kunnen worden bereikt met Bufoler Easyhaler zijn andere doseringen van budesonide/formoterol geneesmiddelen beschikbaar.

COPD

Aanbevolen doses:

Volwassenen: 2 inhalaties tweemaal daags.

Algemene informatie

Bijzondere patiëntenpopulaties:

Voor ouderen gelden er geen speciale doseringseisen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Bufoler Easyhaler bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Aangezien de eliminatie van budesonide en formoterol hoofdzakelijk via het levermetabolisme verloopt, kan bij patiënten met ernstige levercirrose een hogere mate van blootstelling worden verwacht.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Bufoler Easyhaler bij pediatrische patiënten onder 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder 12 jaar.

Wijze van toediening

Bestemd voor inhalatie.

Aanwijzingen voor het juiste gebruik van Bufoler Easyhaler:

Bufoler Easyhaler is een ademgestuurde inhalator. Dit houdt in dat wanneer de patiënt door het mondstuk inademt, het geneesmiddel samen met de ingeademde lucht naar de longen wordt gevoerd.

Let op: het is belangrijk de patiënt te vertellen dat hij/zij:

- goed de gebruiksaanwijzingen in de bijsluiter dient te lezen. De bijsluiter is bijgesloten in de verpakking van elke Bufoler Easyhaler;
- voorafgaand aan elke inhalatie de inhalator goed dient te schudden en een dosis dient vrij te maken;
- diep en krachtig door het mondstuk dient in te ademen, zodat de benodigde dosis volledig in de longen terechtkomt;
- nooit door het mondstuk mag uitademen, omdat er anders bij het volgende gebruik een te lage dosis zal worden afgegeven. Mocht per ongeluk toch door het mondstuk worden uitgeademd, dan dient de patiënt met het mondstuk op een tafel of op de handpalm te tikken zodat het poeder eruit valt, en vervolgens de toedieningsprocedure te herhalen;
- nooit meer dan één dosis mag vrijmaken zonder het inhalatiepoeder tussentijds te inhaleren. Mocht per

ongeluk toch meer dan één dosis worden vrijgemaakt, dan dient de patiënt met het mondstuk op een tafel of op de handpalm te tikken zodat het poeder eruit valt, en vervolgens de toedieningsprocedure te herhalen;

- na gebruik altijd het stofkapje (en ook het beschermde omhulsel indien dat wordt gebruikt) terug dient te plaatsen, om te voorkomen dat er onbedoeld een dosis wordt vrijgemaakt (dit zou leiden tot over- of onderdosering bij het volgende gebruik);
- na het inhaleren van de onderhoudsdosis de mond dient te spoelen met water, om zo de kans op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren. In geval van orofaryngeale candidiasis dient de patiënt ook na inhalatie van de ‘zo nodig’ doses de mond te spoelen met water.
- het mondstuk regelmatig dient te reinigen met een droge doek. Bij het reinigen mag geen water worden gebruikt, aangezien het inhalatiepoeder gevoelig is voor vocht;
- de Bufoler Easyhaler dient te vervangen zodra de dosisteller op nul komt te staan, ook als er in de inhalator nog steeds poeder zichtbaar is.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangeraden wordt om bij beëindiging van de behandeling de dosis geleidelijk te verlagen en de behandeling niet abrupt te staken. Volledig staken van inhalatiecorticosteroiden moet niet worden overwogen, tenzij het tijdelijk nodig is om de diagnose van astma te bevestigen.

Als de patiënt van mening is dat de behandeling niet aanslaat of als hij/zij de hoogste aanbevolen Bufoler Easyhaler-dosering gebruikt, dient een arts te worden geraadpleegd (zie rubriek 4.2). Een plotselinge en progressieve verslechtering van de mate van astmacontrole en van COPD kan levensbedreigend zijn, en vereist dringende medische controle van de patiënt. In een dergelijke situatie dient te worden nagegaan of extra corticosteroïdengebruik, bijv. een kuur met orale corticosteroïden, of behandeling met antibiotica in geval van een infectie, nodig is.

Patiënten dient te worden aangeraden te allen tijde hun inhalator voor aanvallen bij de hand te houden, d.w.z. ofwel hun Bufoler Easyhaler (voor astmapatiënten die Bufoler Easyhaler als onderhouds – en aanvalsbehandeling gebruiken) ofwel hun aparte, snelwerkende luchtwegverwijder (voor patiënten die Bufoler Easyhaler enkel als onderhoudsbehandeling gebruiken).

Men dient de patiënt eraan te herinneren dat de onderhoudsdosis Bufoler Easyhaler altijd geïnhaleerd dient te worden volgens het voorschrift van de arts, ook als de patiënt geen symptomen heeft.

Zodra de astmasymptomen goed onder controle zijn gebracht, kan overwogen worden om de dosis Bufoler Easyhaler geleidelijk te verlagen. Bij het verlagen van de dosering dienen patiënten geregeld te worden gecontroleerd. De laagste nog effectieve Bufoler Easyhaler-dosis dient te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Bufoler Easyhaler mag niet begonnen worden tijdens een exacerbatie of tijdens aanzienlijke of acute verergering van het astma.

Tijdens de behandeling met Bufoler Easyhaler kunnen zich ernstige aan astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties voordoen. Patiënten dient te worden verzocht om de behandeling voort te zetten, maar wel een arts te raadplegen als de astmasymptomen niet onder controle komen of verergeren na aanvang van het gebruik van Bufoler Easyhaler.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van budesonide/formoterol combinatieproducten beschikbaar bij COPD patiënten met een pre-bronchodilator $FEV_1 > 50\%$ van de voorspelde normale waarde en met een post-bronchodilator $FEV_1 < 70\%$ van de voorspelde normale waarde (zie rubriek 5.1).

Zoals bij alle soorten inhalatietherapie kunnen er paradoxale bronchospasmen optreden, resulterend in onmiddellijke verergering van de piepende ademhaling en kortademigheid na het gebruik. Als de patiënt paradoxale bronchospasmen krijgt, dient het gebruik van Bufoler Easyhaler onmiddellijk te worden gestaakt, dient de patiënt te worden gecontroleerd en dient er zo nodig een andere behandeling te worden ingesteld. Paradoxale bronchospasmen reageren goed op inhalatie van een snelwerkende luchtwegverwijder, en dienen onmiddellijk te worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Voor alle inhalaticorticosteroïden geldt dat er tijdens het gebruik systemische effecten kunnen optreden, vooral als er langdurig hoge doses worden voorgeschreven. Bij gebruik van inhalaticorticosteroïden is de kans op deze effecten veel kleiner dan bij gebruik van orale corticosteroïden. Tot de mogelijke systemische effecten behoren het syndroom van Cushing, cushingachtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom, en, in zeldzamere gevallen, diverse psychische of gedragsveranderingen, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

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.

Mogelijke effecten op de botdichtheid moeten worden beschouwd, met name bij patiënten die hoge doses gebruiken gedurende lange periodes en bij wie gelijktijdig bestaande risicofactoren voor osteoporose aanwezig zijn. Bij langlopende onderzoeken naar inhalatietherapie met budesonide bij kinderen – bij gebruik van een gemiddelde dagelijkse dosis van 400 microgram (vrijgemaakte dosis) – en bij volwassenen – bij gebruik van een dagelijkse dosis van 800 microgram (vrijgemaakte dosis) – zijn geen significante effecten op de botdichtheid waargenomen. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten bij gebruik van hogere doses.

Als er reden is om aan te nemen dat eerdere systemische behandeling met steroïden de functie van de bijniere heeft aangetast, is voorzichtigheid geboden bij het overzetten van de patiënt op behandeling met Bufoler Easyhaler.

Normaal gesproken zouden de voordelen die inhalatietherapie met budesonide oplevert de behoefte aan orale steroïden minimaliseren, maar bij patiënten die worden overgezet van orale steroïdentherapie kan nog aanzienlijke tijd sprake zijn van een vergrote kans op een verminderde bijnierreserve. Na stopzetting van de orale steroïdentherapie kan het herstel aanzienlijke tijd in beslag nemen. Bij patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïdentherapie kan na overschakeling op inhalatietherapie met budesonide dan ook nog aanzienlijke tijd sprake zijn van een vergrote kans op een verminderde bijnierfunctie. Onder zulke omstandigheden dient geregelde controle van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras plaats te vinden.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalaticorticosteroïden, in het bijzonder bij gebruik van doses die de aanbevolen dosering overschrijden, kan bovendien leiden tot klinisch relevante bijniersuppressie. Daarom dient in stressvolle perioden, zoals bij ernstige infecties of het ondergaan van electieve chirurgie, extra corticosteroïdengebruik in de vorm van systemische corticosteroïden te worden overwogen. Snelle verlaging van de steroïdedosis kan een acute bijniercrisis uitlokken. De tekenen en symptomen die kunnen optreden bij een acute bijniercrisis zijn enigszins onduidelijk, maar kunnen onder meer bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsafname, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of inhalatietherapie met budesonide dient niet abrupt te worden gestaakt.

Bij het overschakelen van orale therapie op Bufoler Easyhaler wordt doorgaans een afname van de systemische steroïdale werking ervaren. Hierdoor kunnen allergie- of artritissymptomen als rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn ontstaan. Voor deze klachten dient specifieke behandeling plaats te vinden. In

zeldzame gevallen kunnen er symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, waarbij een ontoereikende glucocorticosteroïdale werking dient te worden vermoed. Soms kan het dan nodig zijn om de dosis orale glucocorticosteroïden tijdelijk te verhogen.

Patiënten dient te worden verteld dat zij na het inhaleren van de onderhoudsdosis de mond dienen te spoelen met water, om zo de kans op een orofaryngeale candida-infectie te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

In geval van een orofaryngeale candida-infectie dient de patiënt ook na inhalatie van de ‘zo nodig’ doses de mond te spoelen met water.

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige behandeling niet vermeden kan worden, dient er een zo lang mogelijk interval te zitten tussen de toedieningsmomenten van de geneesmiddelen die interacties kunnen veroorzaken. Bij patiënten die krachtige CYP3A4-remmers gebruiken, wordt de onderhouds- en ‘zo nodig’ benadering niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Bufoler Easyhaler bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige hart- en vaatziekten, zoals coronaire hartziekten, tachyritmie of ernstig hartfalen.

Ook is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten met verlenging van het QTc-interval. Gebruik van formoterol kan zelf namelijk aanleiding geven tot verlenging van het QTc-interval.

Bij patiënten met actieve of latente pulmonale tuberculose of schimmel- of virusinfecties in de luchtwegen dient opnieuw te worden gekeken naar de noodzaak van behandeling met inhalatiecorticosteroïden en de te gebruiken dosis.

Gebruik van hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten kan resulteren in mogelijk ernstige hypokaliëmie. Gelijktijdige behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten en geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen uitlokken of een hypokaliëmis effect kunnen versterken, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kan bijdragen aan een mogelijk hypokaliëmis effect van de gebruikte β_2 -adrenoceptoragonist. Extra voorzichtigheid is geboden bij instabiel astma met wisselend gebruik van luchtwegverwijders als aanvalsmedicatie, bij acuut ernstig astma aangezien hypoxie de daarmee gepaard gaande risico's kan vergroten, en bij andere aandoeningen waarbij sprake is van een vergrote kans op hypokaliëmie. In zulke situaties wordt aangeraden om de kaliumconcentratie in het serum in de gaten te houden.

Zoals voor alle β_2 -adrenoceptoragonisten geldt, dient bij diabetici extra controle van de bloedglucosespiegel te worden overwogen.

Pneumonie bij patiënten met COPD

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.

Bufoler Easyhaler bevat circa 4 mg lactose per inhalatie. Deze hoeveelheid levert normaal gesproken geen problemen op bij mensen met lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwit, en deze zouden allergische reacties kunnen veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroïden ondergaan wordt aangeraden om regelmatig de lichaamslengte te controleren. Als er groeivertraging optreedt, dient de behandeling opnieuw te worden geëvalueerd, en dient indien mogelijk de inhalatiecorticosteroïdedosis te worden verlaagd tot de laagst mogelijke dosis waarbij de astmasymptomen nog goed onder controle zijn. De voordelen van corticosteroïdengebruik en de mogelijke risico's van groeisuppressie dienen zorgvuldig te worden afgewogen. Daarnaast dient overwogen te worden om een dergelijke patiënt door te verwijzen naar een kinderlongarts.

Beperkte gegevens uit langlopende onderzoeken doen vermoeden dat kinderen en adolescenten die inhalatietherapie met budesonide ondergaan, uiteindelijk als volwassene wel de beoogde lichaamslengte bereiken. Er is echter wel een aanvankelijke kleine groeibeperking (van circa 1 cm) waargenomen, die van voorbijgaande aard is. In de meeste gevallen doet deze zich voor in het eerste jaar van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

De kans is groot dat krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, cobicistat en hiv-proteaseremmers) de plasmaconcentratie van budesonide aanmerkelijk verhogen, en gelijktijdig gebruik dient dan ook vermeden te worden. Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, dient er een zo lang mogelijk interval te zitten tussen het toedieningsmoment van de CYP3A4-remmer en het toedieningsmoment van budesonide (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die krachtige CYP3A4-remmers gebruiken wordt de onderhouds- en 'zo nodig' benadering niet aanbevolen.

Bij gebruik van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol, in een dosering van 200 mg eenmaal daags, bleek de plasmaconcentratie van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een eenmalige dosis van 3 mg) gemiddeld 6 keer zo hoog te worden. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, werd slechts een gemiddeld driemaal zo hoge plasmaconcentratie waargenomen. De verhoging van de plasmaconcentratie kan dus beperkt worden door de periode tussen de toedieningsmomenten te verlengen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over deze interactie bij inhalatie van hoge doses budesonide. Deze wijzen erop dat gelijktijdig gebruik van itraconazol, in een dosering van 200 mg eenmaal daags, en inhalatie van budesonide (een eenmalige dosis van 1.000 µg) kan leiden tot een aanmerkelijk (gemiddeld viermaal) hogere plasmaconcentratie.

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.

Farmacodynamische interacties

Bètablokkers kunnen het effect van formoterol verzwakken of remmen. Daarom dient Bufoler Easyhaler niet te worden gebruikt naast bètablokkers (waaronder oogdruppels), tenzij er overtuigende redenen zijn om ze wel naast elkaar te gebruiken.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kan resulteren in verlenging van het QTc-interval, en de kans op ventriculaire aritmieën vergroten.

L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kunnen er bovendien toe leiden dat het hart gevoeliger wordt voor β_2 -sympathomimetica.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, zou kunnen leiden tot hypertensieve reacties.

Patiënten die tijdens de behandeling anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen ondergaan, hebben een grotere kans op aritmieën.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen of parasymphicolitica zou het luchtwegverwijdende effect kunnen versterken.

Bij patiënten die behandeling met digitalisglycosiden ondergaan, kan hypokaliëmie de kans op aritmieën verder vergroten.

Er zijn voor budesonide en formoterol geen interacties waargenomen met andere geneesmiddelen bij de behandeling van astma.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor Bufoler Easyhaler of gelijktijdig gebruik van afzonderlijk toegediende formoterol en budesonide geen klinische gegevens beschikbaar over zwangerschappen die aan de betreffende behandeling zijn blootgesteld. Bij een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten zijn geen tekenen gevonden die wijzen op een extra effect door gebruik van het combinatiepreparaat.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. Bij dieronderzoek gericht op de reproductie heeft formoterol bij een zeer hoge mate van systemische blootstelling bijwerkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Gegevens over circa 2000 zwangerschappen waarbij blootstelling plaatsvond, duiden erop dat inhalatietherapie met budesonide niet gepaard gaat met een verhoogd teratogeen risico. Bij dieronderzoek is gebleken dat glucocorticosteroiden tot misvormingen kunnen leiden (zie rubriek 5.3). Het is onwaarschijnlijk dat deze bevinding relevant is voor mensen die de aanbevolen doses krijgen.

Uit dieronderzoek is bovendien gebleken dat een overmaat aan glucocorticoiden voorafgaand aan de geboorte, bij blootstelling aan minder dan de teratogene doses, verband houdt met een grotere kans op intra-uteriene groeiretardatie, hart- en vaatziekte op volwassen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoidreceptoren, de omzetsnelheid van neurotransmitters en het gedrag.

Tijdens de zwangerschap dient Bufoler Easyhaler uitsluitend te worden gebruikt als de voordelen van het gebruik de mogelijke risico's ervan overtreffen. Men dient gebruik te maken van de laagste budesonidedosis waarbij het astma nog voldoende onder controle is.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Bufoler Easyhaler worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten zijn in de melk kleine hoeveelheden formoterol aangetoond. Bij vrouwen die borstvoeding geven dient het gebruik van Bufoler Easyhaler alleen te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor het kind overtreft.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het potentiële effect van budesonide op de vruchtbaarheid. In dierproeven heeft formoterol een licht gedaalde vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke ratten in geval van systemische blootstelling aan zeer hoge waarden (zie rubriek 5.3).

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

Bufoler Easyhaler heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om

machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bufoleer Easyhaler bevat zowel budesonide als formoterol, waardoor zich hetzelfde bijwerkingenpatroon zou kunnen voordoen als gemeld is bij het gebruik van deze stoffen. Na gelijktijdige toediening van deze twee bestanddelen is geen hogere incidentie van bijwerkingen waargenomen dan bij afzonderlijke toediening. De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen bestaan uit bijwerkingen die farmacologisch gezien te verwachten zijn bij gebruik van β_2 -receptoragonisten, zoals tremor en palpitations. Deze zijn veelal licht van aard en verdwijnen doorgaans binnen enkele dagen met voortgezette behandeling. Bufoleer Easyhaler is niet geïndiceerd bij kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.2).

In de onderstaande tabel staat een overzicht van de bijwerkingen die met gebruik van budesonide of formoterol in verband zijn gebracht. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candida-infecties, pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijk en later optredende overgevoeligheidsreacties, bijv. exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botdichtheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Depressie, gedragsveranderingen (met name bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Verstoorde smaakwaarneming
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitations
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Aritmieën, bijv. atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukschommelingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Lichte keelirritatie, hoesten, dysfonie waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

Orofaryngeale candida-infecties zijn het gevolg van medicatieafzetting. De kans hierop wordt

geminimaliseerd door de patiënt te adviseren na elke onderhoudsdosis de mond te spoelen met water. Orofaryngeale candida-infecties reageren doorgaans goed op lokale behandeling met een antimycoticum, zonder dat het gebruik van de inhalatiecorticosteroïde daarbij gestaakt hoeft te worden. In geval van orofaryngeale candidiasis dient de patiënt ook na inhalatie van de ‘zo nodig’ doses de mond te spoelen met water.

Zoals bij alle soorten inhalatietherapie kunnen er in zeer zeldzame gevallen, bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers, paradoxale bronchospasmen optreden, resulterend in onmiddellijke verergering van de piepende ademhaling en kortademigheid na het gebruik. Paradoxale bronchospasmen reageren goed op inhalatie van een snelwerkende luchtwegverwijder, en dienen onmiddellijk te worden behandeld. In dergelijke gevallen dient het gebruik van Bufoler Easyhaler onmiddellijk te worden gestaakt, dient de patiënt te worden gecontroleerd en dient er zo nodig een andere behandeling te worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Gebruik van inhalatiecorticosteroïden kan resulteren in systemische effecten, met name als er langere tijd hoge doses worden voorgeschreven. De kans op deze effecten is een stuk kleiner dan bij gebruik van orale corticosteroïden. Tot de mogelijke systemische effecten behoren het syndroom van Cushing, cushingachtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Ook is het mogelijk dat de vatbaarheid voor infecties toeneemt en het vermogen om met stress om te gaan verslechtert. Waarschijnlijk zijn deze effecten afhankelijk van de dosering, de blootstellingsduur, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan steroïden en de mate van gevoeligheid van de individuele patiënt.

Behandeling met β_2 -receptoragonisten kan de concentratie van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen in het bloed verhogen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroïden ondergaan wordt aangeraden om regelmatig de lichaamslengte te controleren (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

Overdosering van formoterol zal waarschijnlijk resulteren in effecten die kenmerkend zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitations. Bij opzichzelfstaande gevallen zijn de volgende symptomen gemeld: tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlenging van het QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunde en symptomatische behandeling kan zijn aangewezen. Toediening van een dosis van 90 microgram gedurende 3 uur bij patiënten met acute bronchiale obstructie leidde niet tot veiligheidsgerelateerde problemen.

Acute overdosering van budesonide zal naar verwachting geen klinische problemen opleveren, zelfs niet bij uitermate hoge doses. Bij chronisch gebruik van uitermate hoge doses kunnen zich systemische glucocorticosteroïdale effecten voordoen, zoals hypercortisolisme en bijniersuppressie.

Als de behandeling met Bufoler Easyhaler gestopt moet worden vanwege overdosering van de werkzame stof formoterol, moet passende behandeling met een inhalatiecorticosteroïde worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: Adrenergica in combinatie met corticosteroïden of andere geneesmiddelen, uitgezonderd anticholinergica.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Bufoler Easyhaler bevat formoterol en budesonide. Deze twee bestanddelen beschikken over een verschillend werkingsmechanisme en vertonen ten opzichte van elkaar additieve effecten voor wat betreft het verminderen van astma-exacerbaties. De specifieke eigenschappen van budesonide en formoterol maken het mogelijk dat de combinatie te gebruiken is als onderhouds- én 'zo nodig' behandeling of alleen als onderhoudsbehandeling van astma.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïde die na inhalatie een dosisafhankelijk ontstekingsremmend effect bewerkstelligt in de luchtwegen. Dit resulteert in afname van de symptomen en in afname van de frequentie van astma-exacerbaties. Inhalatietherapie met budesonide gaat gepaard met minder ernstige bijwerkingen dan gebruik van systemische corticosteroïden. Het is niet bekend wat het exacte mechanisme is dat het ontstekingsremmende effect tot stand brengt.

Formoterol

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenoceptoragonist die na inhalatie resulteert in snel optredende en lang aanhoudende ontspanning van bronchiaal glad spierweefsel bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het luchtwegverwijdende effect is dosisafhankelijk en treedt al binnen 1-3 minuten op. Na een enkele dosis houdt het effect minstens 12 uur lang aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Klinische werkzaamheid en veiligheid voor budesonide/formoterol onderhoudsbehandeling

Bij klinische onderzoeken bij volwassenen bleek de toevoeging van formoterol aan budesonide te leiden tot vermindering van astmasymptomen, verbetering van de longfunctie en minder exacerbaties. Bij twee twaalf weken durende onderzoeken bleek de invloed op de longfunctie bij gebruik van het combinatiepreparaat budesonide/formoterol hetzelfde te zijn als bij gecombineerd gebruik van afzonderlijk toegediende budesonide en formoterol, en groter te zijn dan bij gebruik van uitsluitend budesonide. In alle behandelarmen vond 'zo nodig' gebruik van een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist plaats. Er werden geen tekenen waargenomen die doen vermoeden dat de werkzaamheid tegen astma na verloop van tijd afneemt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid voor budesonide/formoterol onderhouds- en aanvalsbehandeling

In totaal werden 12076 astmapatiënten geïncludeerd in 5 dubbelblinde werkzaamheids- en veiligheidsstudies (4447 werden gerandomiseerd in de budesonide/formoterol onderhouds- en aanvalsbehandelingsgroep) gedurende 6 of 12 maanden. De patiënten dienden symptomen te vertonen ondanks hun gebruik van geïnhaleerde glucocorticosteroïden.

Budesonide/formoterol onderhouds- en aanvalsbehandeling leidde tot een statistisch significante en klinisch betekenisvolle vermindering van ernstige exacerbaties voor alle vergelijkingen in de 5 studies. Dit omvatte een vergelijking met een hogere onderhoudsdosis budesonide/formoterol met een aanvalsbehandeling met terbutaline (studie 735), en een vergelijking van budesonide/formoterol aan dezelfde onderhoudsdosis met een aanvalsbehandeling met ofwel formoterol ofwel terbutaline (studie 734) (Tabel 2). In Studie 735 waren longfunctie, symptoomcontrole en gebruik van aanvalsmedicatie gelijkwaardig in alle behandelingsgroepen. In Studie 734 waren symptomen en het gebruik van aanvalsmedicatie verminderd en de longfunctie verbeterd in vergelijking met beide comparatorbehandelingen. Patiënten die een budesonide/formoterol onderhouds- en aanvalsbehandeling kregen gebruikten gemiddeld op 57% van de behandelingsdagen geen aanvalsbehandeling in de 5 studies samen. Er werden geen tekenen waargenomen van ontwikkeling van tolerantie in de tijd.

Tabel 2 Overzicht van ernstige exacerbaties in klinische studies

Studie Nr. Duur	Behandelingsgroepen	n	Ernstige exacerbaties ^a	
			Events	Events/ patiënt-jaren
Studie 735 6 maanden	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + zo nodig	1103	125	0,23^b
	Budesonide/formoterol 320/9 µg bd + terbutaline 0,4 mg zo nodig	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0,4 mg zo nodig	1119	208	0,38
Studie 734 12 maanden	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + zo nodig	1107	194	0,19^b
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + formoterol 4,5 µg zo nodig	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg bd + terbutaline 0,4 mg zo nodig	1138	377	0,37

^a Behandeling tijdens hospitalisatie/spoedopname of behandeling met orale steroïden

^b Daling in aantal exacerbaties is statistisch significant (P-value <0,01) voor beide vergelijkingen

Vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten en volwassenen werd aangetoond in 6 dubbelblind studies, bestaande uit de hierboven genoemde 5 studies en een aanvullende studie waar een hogere onderhoudsdosis van 160/4,5 microgram, twee inhalaties tweemaal per dag, werd gebruikt. Deze beoordelingen waren gebaseerd op een totaal van 14.385 astma patiënten waarvan 1.847 adolescenten. Het aantal adolescente patiënten die op ten minste één dag meer dan 8 inhalaties nam als onderdeel van een budesonide/formoterol onderhouds-en noodtherapie was beperkt en dit gebruik was zeldzaam.

In 2 andere studies met patiënten die medische hulp inriepen omwille van acute astmasymptomen bood budesonide/formoterol een snelle en doeltreffende verlichting van de bronchoconstricties, vergelijkbaar met salbutamol en formoterol.

COPD

In twee 12 maanden durende studies bij patiënten met matige tot ernstige COPD werd het effect op de longfunctie en op het aantal exacerbaties (gedefinieerd als behandelingen met orale corticosteroïden en/of antibioticakuren en/of hospitalisaties) geëvalueerd. Het inclusiecriteria voor beide studies was een pre-bronchodilator FEV₁ < 50% van de normaal voorspelde waarde. De mediane post-bronchodilator FEV₁ bij inclusie in de studies was 42% van de normaal voorspelde waarde. Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals boven gedefinieerd) werd significant gereduceerd met budesonide/formoterol in vergelijking met een behandeling met alleen formoterol of placebo (gemiddeld 1,4 tegenover 1,8 - 1,9 in de placebo/formoterol groep).

Het gemiddelde aantal dagen inname orale corticosteroïden per patiënt gedurende 12 maanden was enigszins lichtjes verminderd in de budesonide/formoterol groep (7 - 8 dagen/patiënt/jaar tegenover respectievelijk 11 - 12 en 9 - 12 dagen in de placebo en formoterol groepen). Wat betreft veranderingen in longfunctie parameters zoals FEV₁, was budesonide/formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bufoler Easyhaler en Symbicort Turbuhaler met budesonide en formoterol in een combinatiepreparaat hebben laten zien bio-equivalent te zijn voor wat betreft de totale systemische blootstelling en de blootstelling via de longen.

Symbicort Turbuhaler met budesonide en formoterol in een combinatiepreparaat en afzonderlijk gebruik van de betreffende producten in eenzelfde dosering hebben laten zien bio-equivalent te zijn voor wat betreft de systemische blootstelling aan respectievelijk budesonide en formoterol. Desondanks bleek de mate van cortisolsuppressie na toediening van het combinatiepreparaat enigszins groter te zijn dan na afzonderlijke toediening van de budesonide en formoterol. Dit verschil wordt geacht geen gevolgen te hebben voor de klinische veiligheid.

Er zijn geen tekenen gevonden die farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol doen vermoeden.

De farmacokinetische parameters voor de twee stoffen bleken na afzonderlijke toediening van budesonide en formoterol en na toediening van het combinatiepreparaat vergelijkbaar te zijn. Voor budesonide werd na toediening van het combinatiepreparaat wel een enigszins hogere AUC, een hogere absorptiesnelheid en een hogere piekplasmaconcentratie gevonden. Voor formoterol werd na toediening van het combinatiepreparaat een piekplasmaconcentratie gevonden die vergelijkbaar was met de piekplasmaconcentratie na afzonderlijke toediening.

Budesonide wordt na inhalatie snel geabsorbeerd, en de piekplasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. Bij onderzoeken varieerde de gemiddelde hoeveelheid in de longen afgezette budesonide na inhalatie via de poederinhalator van 32% van de afgegeven dosis tot 44% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is circa 49% van de afgegeven dosis. Bij kinderen in de leeftijd van 6 t/m 16 jaar valt de medicatieafzetting in de longen binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen indien dezelfde dosering wordt gebruikt. Er is niet vastgesteld in welke plasmaconcentratie dit resulteert.

Formoterol wordt na inhalatie snel geabsorbeerd, en de piekplasmaconcentratie wordt binnen 10 minuten na inhalatie bereikt. Bij onderzoeken varieerde de gemiddelde hoeveelheid in de longen afgezette formoterol na inhalatie via de poederinhalator van 28% van de afgegeven dosis tot 49% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is circa 61% van de afgegeven dosis.

Distributie en biotransformatie

De plasma-eiwitbinding bedraagt circa 50% voor formoterol, en 90% voor budesonide.

Het verdelingsvolume is ongeveer 4 l/kg voor formoterol, en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd via conjugatiereacties (er worden werkzame O-gedemethyleerde metabolieten en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze worden hoofdzakelijk beschouwd als niet-werkzame conjugaten). Budesonide ondergaat tijdens de eerste passage door de lever een zeer grote mate van biotransformatie (circa 90%), waarbij metabolieten met een lage glucocorticosteroïdale werking worden gevormd. De glucocorticosteroïdale werking van de voornaamste metabolieten, 6- β -hydroxybudesonide en 16- α -hydroxyprednisolon, bedraagt minder dan 1% van de glucocorticosteroïdale werking van budesonide. Er zijn geen aanwijzingen gevonden die metabole interacties of verdringingsreacties tussen formoterol en budesonide doen vermoeden.

Eliminatie

Een toegediende formoteroldosis wordt voor het grootste deel via het levermetabolisme getransformeerd, en daarna vindt eliminatie via de nieren plaats. Na inhalatie wordt 8-13% van de afgegeven formoteroldosis in ongemetaboliseerde vorm in de urine uitgescheiden. Formoterol ondergaat snelle systemische klaring (circa 1,4 l/min) en heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 17 uur.

De eliminatie van budesonide verloopt via metabolisering die hoofdzakelijk plaatsvindt onder invloed van het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden in die vorm of na conjugatie geëlimineerd via de urine. Er zijn alleen verwaarloosbaar kleine hoeveelheden onveranderde budesonide aangetoond in de urine. Budesonide ondergaat snelle systemische klaring (circa 1,2 l/min) en heeft na intraveneuze toediening een eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 4 uur.

Er is geen informatie beschikbaar over de farmacokinetiek van budesonide of formoterol bij kinderen en patiënten met nierfalen. Bij patiënten met een leveraandoening zou sprake kunnen zijn van verhoogde blootstelling aan budesonide en formoterol.

Lineariteit/non-lineariteit

De systemische blootstelling van zowel budesonide als formoterol neemt lineair toe met de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die is waargenomen bij dieronderzoek met budesonide en formoterol, als combinatiepreparaat

of los van elkaar toegediend, betrof effecten die verband houden met overmatige farmacologische activiteit.

Bij dieronderzoek gericht op reproductie bleken corticosteroïden als budesonide te kunnen resulteren in misvormingen (schisis, skeletmisvormingen). De resultaten van deze dierexperimenten lijken echter niet relevant te zijn voor gebruik bij mensen als de aanbevolen dosering wordt gebruikt. Bij dieronderzoek gericht op reproductie bleek formoterol te kunnen resulteren in een enigszins verminderde vruchtbaarheid van mannelijke ratten bij een hoge mate van systemische blootstelling, naast zowel innestelingsstoornissen, een verminderde overlevingskans in de vroege postnatale periode en een lager geboortegewicht bij een systemische blootstelling die aanmerkelijk hoger is dan bij klinisch gebruik. Deze resultaten van experimenten bij dieren lijken echter niet relevant te zijn voor gebruik bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (dat melkeiwit bevat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

In de ongeopende verkoopverpakking: 2 jaar.

Na eerste opening van het gelamineerde zakje: 4 maanden. Bewaren beneden 25°C en beschermen tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De poederinhalator voor meerdere doses bestaat uit zeven onderdelen van plastic en een veer van roestvrij staal. De inhalator bevat de volgende soorten plastic: polybutyleentereftalaat, lagedichtheidspolyetheen, polycarbonaat, styreenbutadiëenrubber, polypropreen. De inhalator wordt geleverd in een verzegeld gelamineerd zakje, al dan niet samen met een beschermhuls (polypropreen en thermoplastisch elastomeer) verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Bufoler Easyhaler 160/4,5 microgram/dosis, inhalatiepoeder:

60 doses

60 doses + beschermhuls

120 doses

120 doses + beschermhuls

180 doses (3 x 60 doses)

360 doses (3 x 120 doses)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

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

RVG 116984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 16 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 5.2 en 6.6: 13 juni 2024