

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgeleverde dosis (geïnhaleerde dosis) bevat 320 microgram budesonide en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Elke afgemeten dosis (voorverdeelde dosis in de blisterverpakking) bevat 346,3 microgram budesonide en 10,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke afgeleverde dosis bevat 7,9 mg lactose (als monohydraat) en elke afgemeten dosis bevat 9,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit tot gebroken wit of lichtgeel poeder zonder agglomeraten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis is geïndiceerd bij volwassenen, en jongvolwassenen in de leeftijd van 12-17 jaar voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie (inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta2-adrenoceptoragonist) geschikt wordt geacht:

- patiënten van wie astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroid en 'zonodig' een kortwerkende bèta2-adrenoceptoragonist.
- of
- patiënten van wie klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende bèta2-adrenoceptoragonist.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis is geïndiceerd bij volwassenen, vanaf 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) < 70% voorspelde normaalwaarde (na luchtwegverwijder) en met een geschiedenis van exacerbaties, ondanks het gebruik van reguliere therapie met luchtwegverwijders (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: voor inhalatie.

Dosering

Astma

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van componenten van AirBuFo Forspiro 320/9 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.

Patiënten dienen regelmatig door de voorschrijver/zorgverlener te worden gecontroleerd, zodat de dosering budesonide/formoterolfumaraat 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 het passend is om neerwaarts te titreren naar een lagere sterkte of om een hogere sterkte voor te schrijven dan beschikbaar is voor AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis, is het noodzakelijk om te veranderen naar een alternatieve vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraat met respectievelijk een lagere of hogere dosis van het inhalatiecorticosteroid.

Wanneer in de dagelijkse praktijk controle van de symptomen bereikt is met gebruik tweemaal per dag, zou titratie naar de laagste effectieve dosis het gebruik van budesonide/formoterolfumaraat eenmaal per dag kunnen insluiten, wanneer volgens de voorschrijver een langwerkende luchtwegverwijders in combinatie met een inhalatiecorticosteroid vereist is om de controle te behouden.

Toenemend gebruik van een aparte snelwerkende luchtwegverwijders wijst op een verslechtering van de aandoening en rechtvaardigt een herbeoordeling van de astmabehandeling.

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis dient alleen als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Lagere doseringen zijn beschikbaar voor het onderhouds- en verlichtingsregime voor budesonide/formoterolfumaraat (160 microgram/4,5 microgram/afgeleverde inhalatiedosis).

Aanbevolen doseringen:

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

Jongvolwassenen: (12-17 jaar): tweemaal daags 1 inhalatie.

Kinderen jonger dan 12 jaar: aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn, wordt AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

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 AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis 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.

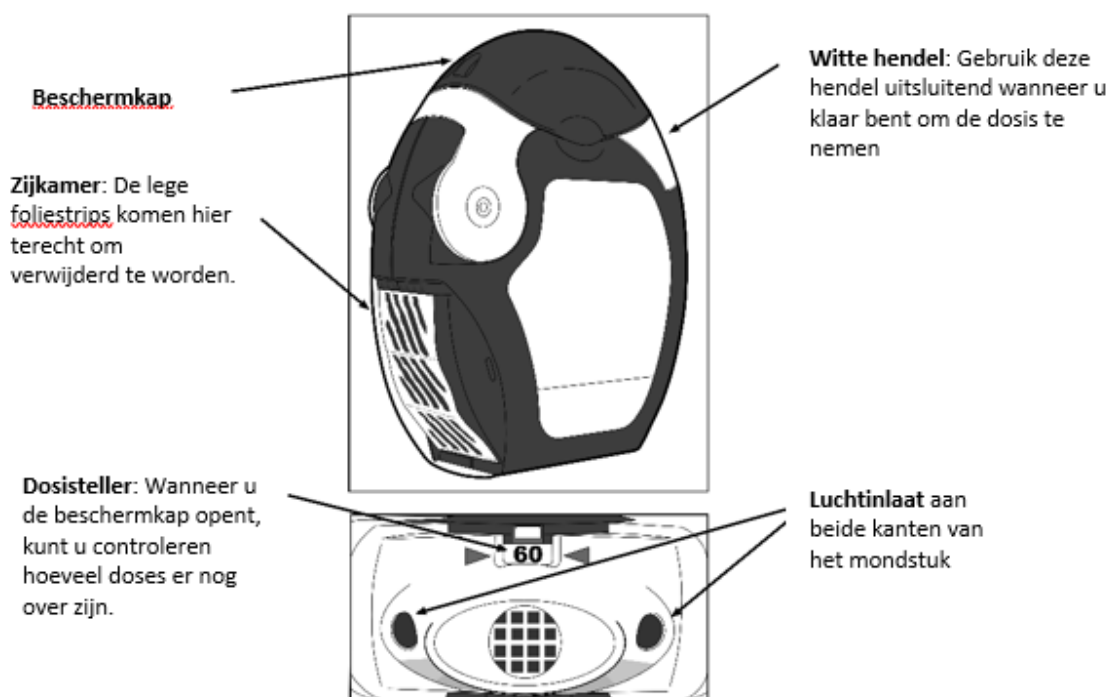
Wijze van toediening

Instructies voor gebruik:

Patiënten moet worden getoond hoe ze de Forspiro-inhalator moeten gebruiken en het correcte gebruik ervan moet regelmatig worden gecontroleerd.

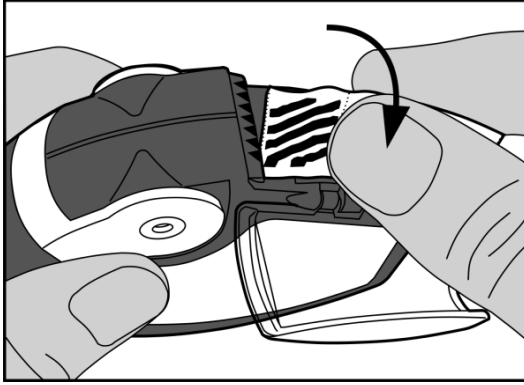
De inhalator bevat 60 doses geneesmiddel in poedervorm in een opgerolde foliestrip. Er is een dosisteller die aangeeft hoeveel doses er nog overblijven; deze telt af van 60 naar 0. Wanneer de laatste 10 doses zijn bereikt, verschijnen de cijfers op een rode achtergrond.

De inhalator is niet navulbaar- wanneer de inhalator leeg is, moet deze worden weggegooid en vervangen door een nieuw exemplaar.



Voorafgaand aan het gebruik van de inhalator

- Het transparante klepje van de zijkamer moet worden geopend.
- De foliestrip moet worden verwijderd uit de zijkamer door de strip over zijn volle lengte langs de “tanden” van de zijkamer af te scheuren, zoals hieronder weergegeven. De strip mag **niet worden weggetrokken of weggerukt**.



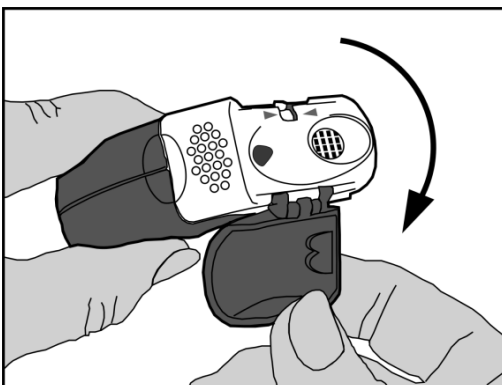
- Het klepje van de zijkamer moet worden gesloten en de gebruikte strip moet worden weggegooid.

Opmerking: Wanneer de inhalator wordt gebruikt, zal de zijkamer geleidelijk worden gevuld met gebruikte strip. De foliestrips met **zwarte balkjes bevatten geen geneesmiddel**. De genummerde delen van de strip zullen uiteindelijk in de zijkamer terechtkomen. **Er mogen nooit meer dan 2 delen foliestrip** in de zijkamer aanwezig zijn, omdat dit de inhalator kan doen vastlopen. De strip moet voorzichtig afgescheurd worden zoals hierboven afgebeeld, en veilig worden weggegooid.

De inhalator gebruiken

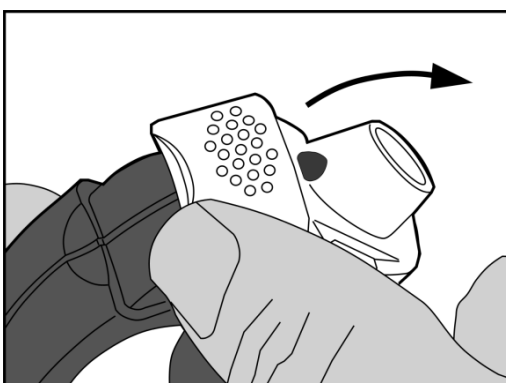
De inhalator moet met de handen worden vastgehouden, zoals afgebeeld op de foto's.

1. Openen



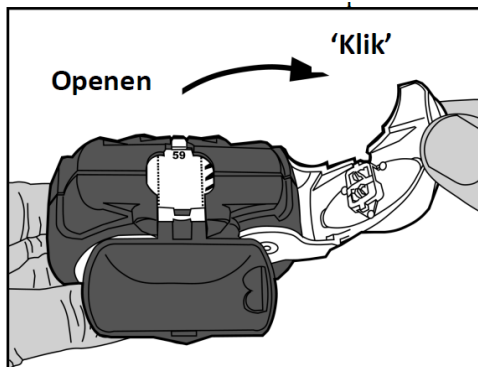
- De beschermkap moet naar beneden worden geopend om het mondstuk vrij te maken.
- De dosisteller moet worden gecontroleerd om na te gaan hoeveel doses er nog over zijn.

2. De dosis voorbereiden

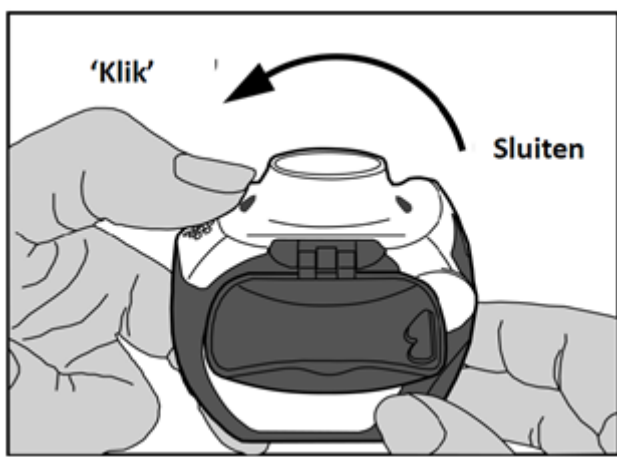


- De rand van de witte hendel moet omhoog worden getild. De zijkamer moet gesloten zijn.

Opmerking: De witte hendel mag uitsluitend worden bediend als de patiënt klaar is om een dosis geneesmiddel te inhaleren. Als de patiënt met de witte hendel speelt, zal hij/zij doses verspillen.



- **Openen:** De witte hendel moet volledig worden opgeduwd, zover mogelijk totdat hij klikt. Hierdoor wordt een nieuwe dosis in positie gebracht met het nummer bovenaan.



- **Afsluiten:** Nadien moet de witte hendel volledig worden gesloten zodat deze in de oorspronkelijke positie terug klikt. De inhalator is nu klaar voor onmiddellijk gebruik.

3. De dosis inhaleren

- De patiënt ademt zolang mogelijk uit zonder dat het onaangenaam wordt, maar niet in het mondstuk van de inhalator. Er mag **nooit rechtstreeks in het mondstuk worden geademd** omdat dit de dosis kan beïnvloeden.
- De inhalator moet horizontaal worden gehouden met de **beschermkap naar beneden gericht**.
- De lippen moeten stevig rond het mondstuk gesloten worden.
- De patiënt moet rustig en zo diep en zo hard mogelijk door de inhalator inademen, niet door de neus.



- De inhalator moet van de mond worden verwijderd en de **adem moet 5-10 seconden worden ingehouden** of zolang mogelijk zonder ongemak te veroorzaken.
- Daarna moet de patiënt langzaam uitademen, **maar niet in de inhalator**.
- De beschermkap moet over het mondstuk worden gesloten.
- De mond moet met water worden gespoeld en het water moet vervolgens worden uitgespuwd. Dit kan helpen schimmelinfecties in de mond en heesheid te vermijden.

Reiniging

- De buitenkant van het mondstuk moet, indien nodig, met een schone, droge doek worden afgeveegd.
- De inhalator mag niet uit elkaar worden gehaald om te reinigen of voor enig ander doel!
- De onderdelen van de inhalator mogen niet worden gereinigd met water of vochtige doekjes, omdat vochtigheid de dosis kan aantasten!
- Pinnen of andere scherpe voorwerpen mogen nooit in het mondstuk of in enig ander onderdeel worden ingebracht, omdat dit de inhalator kan beschadigen!

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren of de hoogst aanbevolen dosering AirBuFo Forspiro 320/9 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 of een 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 worden aangeraden altijd hun inhalator voor noodmedicatie beschikbaar te hebben.

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis onderhoudsdosering zoals voorgeschreven te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben.

Het afbouwen van AirBuFo Forspiro 320/9 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 AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten mogen niet starten met AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis gedurende een exacerbatie of tijdens verergering van de klachten of acute verslechtering van de astma.

Ondanks behandeling met AirBuFo Forspiro 320/9 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 AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis, dient de patiënt gevraagd te worden om de behandeling voort te zetten maar wel contact op te nemen met de behandelend arts.

Er zijn geen klinische studiegegevens van budesonide/formoterolfumaraat beschikbaar bij COPD

patiënten met een FEV₁ >50% voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder en met een FEV₁ <70% voorspelde normaalwaarde ná luchtwegverwijder (zie rubriek 5.1)

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 AirBuFo Forspiro 320/9 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).

Zoals bij ieder inhalatiecorticosteroïd kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroïden 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).

In het bijzonder bij patiënten met hoge doses gedurende lange periodes die daarnaast risico factoren hebben op osteoporose dienen de mogelijke effecten op de botdichtheid in overweging genomen te worden. Lange termijn studies 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 AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis bij hogere doses.

Indien een verstoring van de bijnierfunctie aannemelijk is als gevolg van een eerdere systemische corticosteroïdtherapie, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis worden overgezet.

Normaliter vermindert een inhalatietherapie met budesonide de behoefte aan orale steroïden, maar patiënten die overgezet zijn van orale corticosteroïden op inhalatiecorticosteroïden kunnen enige tijd het risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Herstel kan een aanzienlijke tijd vergen na beëindiging van de orale corticosteroïdtherapie 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.

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.

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

Tijdens de overzetting van orale therapie naar AirBuFo Forspiro 320/9 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 glucocorticoïd 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 glucocorticosteroïden soms nodig.

Om de kans op mondschimmel (zie rubriek 4.8) te verminderen, moet de patiënt geïnstrueerd worden om na iedere inhalatie van de onderhoudsdosering de mond met water te spoelen.

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.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, inclusief producten die cobicistat bevatten, wordt verwacht dat ze het risico op systemische bijwerkingen verhogen. De combinatie moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden.

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopathische 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.

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

Hoge doses bèta2-adrenoceptoragonisten kunnen potentieel ernstig hypokaliëmie tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van bèta2-adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken of een hypokaliëmis effect kunnen potentiëren, bijvoorbeeld xanthine-derivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmis 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.

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.

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.

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 corticosteroiden 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 corticosteroidproducten 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.

AirBuFo Forspiro 320/9 microgram/dosis bevat lactose (7,9 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.

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.

Budesonide/formoterolfumaraat 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

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van budesonide/formoterolfumaraat of over de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide tijdens de zwangerschap.

Gegevens van een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek in ratten gaf geen aanwijzing 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. Glucocorticosteroiden 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 glucocorticoiden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekten bij volwassenen en permanente veranderingen in de dichtheid van de glucocorticoiden-receptoren, neurotransmitterturnover en -gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene doseringsgebied.

Alleen wanneer de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's mag budesonide/formoterolfumaraat 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 budesonide/formoterolfumaraat 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 dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien uFo Forspiro 320/9 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 palpitations. 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 zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitations
	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 inclusief heesheid
	Zelden	Bronchospasme

Maagdarmslaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

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.

Wanneer mondschimmel ontstaat, dienen patiënten ook de mond met water te spoelen na ‘zonodig’ gebruik.

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.

Budesonide/formoterolfumaraat 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 tot een verhoging van de insuline bloedspiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden regelmatig te meten (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 budesonide/formoterolfumaraat therapie dient te worden stopgezet als gevolg van een overdosering van de formoterol component van het geneesmiddel, dient een geschikte inhalatiecorticosteroïdtherapie overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Dit geneesmiddel bevat budesonide en formoterol. Beide stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen. Zij hebben additionele effecten met betrekking tot de vermindering van astma-exacerbaties.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïd 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 glucocorticosteroïden 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 budesonide/formoterolfumaraat 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 bèta₂-adrenoceptoragonist als ‘zonodig’ behandeling. Het anti-astmatische effect verminderde niet in de tijd.

Twee 12 weken durende pediatrie studies zijn uitgevoerd, waarbij 265 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar werden behandeld met een onderhoudsbehandeling van budesonide/formoterol (tweemaal daags 2 inhalaties van 100/6 microgram/inhalatie) en een kortwerkende bèta₂-adrenoceptoragonist ‘zonodig’. In beide studies verbeterde de longfunctie en de behandeling werd goed verdragen in vergelijking met de corresponderende dosering van budesonide alleen.

COPD

In twee 12 maanden durende studies werd bij patiënten met matig tot ernstig COPD het effect van de longfunctie en het aantal exacerbaties (gedefinieerd als kuren met orale steroïden en/of een kuur met antibiotica en/of ziekenhuisopnames) geëvalueerd. De inclusiecriteria voor beide studies waren FEV₁ <50% voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder. Mediane FEV₁ ná luchtwegverwijder was bij inclusie in de studies 42% voorspelde normaalwaarde.

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 corticosteroiden/patiënt gedurende 12 maanden werd enigszins verminderd in de budesonide/formoterolfumaraat 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/formoterolfumaraat niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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. Geïnhaleerd budesonide wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. De gemiddelde longdepositie van budesonide na inhalatie via de droog-poederinhalator varieerde van 32% tot 44% van de geïnhaleerde dosis in klinische studies. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 49% van de geïnhaleerde dosis. De longdepositie valt bij kinderen van 6 tot 16 jaar binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Geïnhaleerd formoterol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 10 minuten na inhalatie bereikt. De gemiddelde longdepositie van formoterol na inhalatie via de droog-poederinhalator varieerde van 28% tot 49% van de geïnhaleerde dosis in klinische studies. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 61% van de geïnhaleerde dosis.

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 geïnactiverd 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-alfa-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

Systemische blootstelling aan zowel budesonide als formoterol komt op een lineaire manier overeen met 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 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een rood/witte plastic inhalator met een OPA/AI/PVC-AI blisterverpakking met 60 vooraf afgemeten doses inhalatiepoeder.

Verpakkingsgrootten: 1, 2, 3 of 6 inhalator(en), elk met 60 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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 126202

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2021
Datum laatste verlenging: 18 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024