

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla 200 microgram/6 microgram per dosis, aërosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (uit de verstuiver) bevat: budesonide 160 microgram/verstuiving en formoterolfumaraatdihydraat 4,5 microgram/verstuiving.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis budesonide 200 microgram/verstuiving en formoterolfumaraatdihydraat 6 microgram/verstuiving.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.

Witte suspensie in een aluminium bus in een witte verstuiver met een bruine beschermkap.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla is geïndiceerd bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder voor de symptomatische behandeling van COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) < 70% van de voorspelde normaalwaarde (na bronchodilatator) en met een voorgeschiedenis van exacerbaties, ondanks regelmatige bronchodilatatortherapie (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

COPD

Geadviseerde dosering:

Volwassenen: tweemaal daags 2 verstuivingen.

Algemene informatie

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen speciale doseringsvereisten voor oudere patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie. Aangezien budesonide en formoterol voornamelijk via levermetabolisme worden geëlimineerd, kan bij patiënten met ernstige levercirrose een verhoogde blootstelling worden

verwacht.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla 200 microgram /6 microgram bij kinderen van 11 jaar en jonger of bij adolescenten van 12 tot 17 jaar bij de symptomatische behandeling van COPD.

Wijze van toediening

Inhalatie.

Instructies voor het correcte gebruik van Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla

Bij verstuiwing van Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla komt een hoeveelheid suspensie met hoge snelheid uit de bus. Als de patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de inhalator activeert, volgen de stoffen de ingeademde lucht naar de luchtwegen.

Gebruik van een voorzetkamer (bijv. **AeroChamber Plus Flow Vu** of **AeroChamber Plus**) met Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla (aërosol, suspensie) wordt doorgaans aanbevolen bij patiënten die moeite hebben, of lijken te hebben, om het inademen en activeren van de inhalator te coördineren (zie rubriek 5.2).

Opmerking: Patiënten moeten worden geïnstrueerd over het correcte gebruik en onderhoud van hun inhalator en voorzetkamer, en hun inhalatietechniek moet worden gecontroleerd om optimale inname van het inhalatiegeneesmiddel in de longen te waarborgen. Het is belangrijk de patiënt over het volgende te instrueren:

- Lees vóór gebruik zorgvuldig de instructies in de bijsluiter die bij elke inhalator in de verpakking wordt geleverd.
- Lees bij gebruik van een voorzetkamer zorgvuldig de gebruiksaanwijzing die bij elke voorzetkamer in de verpakking wordt geleverd.
- Gebruik de inhalator niet als het droogmiddel in het zakje uit het zakje is gelekt.
- Schud de inhalator ten minste 5 seconden goed voor elk gebruik, zodat de inhoud goed gemengd wordt.
- Maak de inhalator klaar voor gebruik door twee keer in de lucht te spuiten als de inhalator nieuw is, langer dan een week niet is gebruikt of is gevallen.
- Haal de beschermkap van het mondstuk.
- Houd de inhalator rechtop.
- Zet het mondstuk in de mond. Haal langzaam en diep adem en druk tegelijk het hulpmiddel krachtig in om het geneesmiddel vrij te geven. Blijf inademen en houd de adem gedurende ongeveer 10 seconden in of zolang dat comfortabel is. Tegelijkertijd inhaleren en activeren van de inhalator zorgt ervoor dat de werkzame stoffen de longen bereiken.
- Schud de inhalator opnieuw en herhaal.
- Plaats het beschermkapje na gebruik weer op het mondstuk.
- Spoel de mond met water na inhalatie van de voorgeschreven dosis om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren.
- Maak het mondstuk van de inhalator regelmatig, minimaal één keer per week, schoon met een schone droge doek.
- Leg de inhalator niet in water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies

Patiënten moeten worden geadviseerd altijd hun noodinhalator bij zich te hebben.

Patiënten moeten eraan herinnerd worden dat ze hun onderhoudsdosis Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla gebruiken zoals is voorgeschreven, ook als ze asymptomatisch zijn.

Om de kans op orofaryngeale Candida-infectie (zie rubriek 4.8) te verminderen, moet de patiënt geïnstrueerd worden om na iedere dosisinhalatie de mond met water te spoelen.

Het wordt aanbevolen de behandeling met Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla niet te stoppen zonder toezicht van een arts.

Verergering van de ziekte

Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren, dienen zij medische hulp in te roepen. Plotse en progressieve verslechtering van de COPD-controle kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet in dat geval met spoed medisch worden onderzocht. In deze situatie moet worden overwogen of het noodzakelijk is behandeling met corticosteroïden te intensiveren, bijvoorbeeld door een kuur met orale corticosteroïden of een antibioticabehandeling in geval van een infectie.

Overzetting vanaf orale behandeling

Indien er reden is om te veronderstellen dat de bijnierfunctie als gevolg van een eerdere systemische steroïdetherapie verminderd is, is voorzichtigheid geboden als patiënten worden overgezet op therapie met budesonide/formoterol.

De voordelen van een inhalatietherapie met budesonide verminderen normaliter de behoefte aan orale steroïden, maar patiënten die zijn overgezet vanaf orale steroïden kunnen geruime tijd het risico lopen op een verminderde bijnierreserve. Na beëindiging van de orale steroïdetherapie kan het herstel een aanzienlijke tijd vergen en daarom kunnen patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en die overgezet zijn op geïnhaleerd budesonide geruime tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierfunctie. In deze gevallen dient de functie van de HPA-as regelmatig te worden gecontroleerd.

Tijdens de overzetting van orale therapie naar budesonide/formoterol wordt een algemeen lagere systemische steroïdewerking ervaren, wat kan leiden tot het optreden van allergische symptomen of symptomen van artritis, zoals rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Voor deze aandoeningen dient een specifieke behandeling te worden gestart. Een algemeen onvoldoende glucocorticosteroïde-effect moet worden vermoed wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis orale glucocorticosteroïden soms nodig.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit niet mogelijk is, moet de tijd tussen het innemen van de geneesmiddelen die een interactie met elkaar hebben zo lang mogelijk zijn.

Waarschuwingen bij speciale aandoeningen

Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachyarritmieën of ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval. Formoterol zelf kan een verlenging van het QTc-interval induceren.

Hoge doses bèta-2-adrenoceptoragonisten kunnen potentieel ernstige hypokaliëmie tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van β_2 -adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren of een hypokaliëmisches effect kunnen versterken, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen aan een mogelijk hypokaliëmisches effect van de β_2 -adrenoceptoragonist. Het wordt aanbevolen de serumkaliumspiegel in deze omstandigheden regelmatig te controleren.

Zoals bij alle β_2 -adrenoceptoragonisten moet overwogen worden om bij diabetespatiënten aanvullende bloedglucosecontroles te doen.

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

Systemische effecten

Zoals bij elk inhalatiecorticosteroïde kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doses die voor langere tijd zijn voorgeschreven. Het is veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden bij inhalatiecorticosteroïden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychische effecten of effecten op het gedrag ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

Vooraf bij patiënten die hoge doses gedurende lange periodes gebruiken en die daarnaast risicofactoren voor osteoporose hebben, dienen de mogelijke effecten op de botdichtheid in aanmerking te worden genomen. Langetermijnonderzoeken met geïnhaleerd budesonide bij kinderen met een gemiddelde dagelijkse dosis van 400 microgram (afgemeten dosis) of bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (afgemeten dosis) toonden geen significant effect aan op de botmineraaldichtheid. Er is geen informatie beschikbaar over het effect van budesonide/formoterol bij hogere doses.

Visuele stoornissen kunnen worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die gemeld zijn na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Bijnierfunctie

De behandeling met aanvullende systemische steroïden mag niet abrupt worden gestaakt.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, vooral als die hoger zijn dan de aanbevolen doses, kan ook klinisch significante bijniersuppressie tot gevolg hebben. Daarom moet aanvullende systemische corticosteroïdesuppletie worden overwogen tijdens perioden van stress, zoals bij ernstige infecties of een electieve operatie. Snelle verlaging van de dosis steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Symptomen en tekenen die kunnen wijzen op een acute bijniercrisis kunnen enigszins vaag zijn, maar kunnen bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd bewustzijnsniveau, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Paradoxaal bronchospasme

Net als bij andere inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van een piepende ademhaling of kortademigheid na toediening. Als de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, dient de behandeling met Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla

onmiddellijk te worden gestaakt, moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie worden ingesteld. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilatator en dient onmiddellijk behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

COPD-populatie

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over budesonide/formoterol beschikbaar bij COPD-patiënten met een FEV1 > 50% van de voorspelde normaalwaarde vóór bronchodilatator en met een FEV1 < 70% van de voorspelde normaalwaarde na bronchodilatator (zie rubriek 5.1).

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor verschillen binnen de klasse tussen geïnhaleerde corticosteroïdeproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen dienen alert te blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties overlappen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is waarschijnlijk dat krachtige remmers van CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en hiv-proteaseremmers) de plasmaspiegels van budesonide aanzienlijk verhogen en gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden. Als dit niet mogelijk is, dient het tijdsinterval tussen toediening van de remmer en budesonide zo lang mogelijk te zijn (zie rubriek 4.4).

De krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels van gelijktijdig oraal toegediend budesonide (enkelvoudige dosis van 3 mg) gemiddeld zesvoudig. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drievoudig verhoogd, waaruit blijkt dat gescheiden tijdstippen van toediening de stijging van de plasmaspiegel kan verminderen. De beperkte gegevens over deze interactie met een hoge dosis geïnhaleerd budesonide tonen aan dat een duidelijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (enkelvoudige dosis van 1.000 µg).

Farmacodynamische interacties

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van formoterol verzwakken of remmen. Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla dient om deze reden niet gelijktijdig gegeven worden met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels), tenzij er dringende redenen voor zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën vergroten.

Daarnaast kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten aanzien van β_2 -sympathicomimetica verminderen.

Bij gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties bespoedigd worden.

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

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen of anticholinergica kan een potentieel aanvullend bronchusverwijdend effect hebben.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan budesonide/formoterol of over de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide tijdens de zwangerschap. Gegevens van een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten gaven geen aanwijzingen voor een bijkomend effect van de combinatie.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. Bij dieronderzoek heeft formoterol bij zeer hoge systemische blootstellingsniveaus bijwerkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Gegevens over blootstelling aan geïnhaleerd budesonide tijdens ongeveer 2.000 zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico. Bij dieronderzoek is aangetoond dat glucocorticosteroiden misvormingen kunnen induceren (zie ook rubriek 5.3). Gezien de aanbevolen doses is dit waarschijnlijk niet relevant voor de mens.

Bij dieronderzoek is ook een mogelijk verband aangetoond tussen overmatige prenatale glucocorticosteroiden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekten bij volwassenen en permanente veranderingen in de dichtheid van de glucocorticoïdereceptoren, neurotransmitteromzetting en gedrag bij blootstelling onder het teratogene dosisbereik.

Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol terechtkomt in de moedermelk. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol gedetecteerd in de moedermelk. Toediening van budesonide/formoterol aan vrouwen die borstvoeding geven, mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan een mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke effect van budesonide op de vruchtbaarheid. In reproductieonderzoeken met formoterol bij dieren is bij hoge systemische blootstelling een verlaagde vruchtbaarheid bij mannetjesratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) zowel budesonide als formoterol bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen optreden als bij de afzonderlijke stoffen zijn gemeld. Er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gemeld als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee verbindingen. De meeste gangbare geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van therapie met β_2 -adrenoceptoragonisten, zoals tremor en hartkloppingen. Deze zijn meestal licht en verdwijnen doorgaans binnen enkele behandeldagen.

Bijwerkingen die met budesonide of formoterol worden geassocieerd, worden hieronder weergegeven, opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: 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	Candida-infecties in de orofarynx Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, zoals exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Cushing-syndroom, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botmineraaldichtheid
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	Gezichtsvermogen wazig (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Variaties in bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Lichte irritatie in de keel, hoesten, dysfonie waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

Candida-infectie in de orofarynx is het gevolg van geneesmiddelaafzetting. Het risico hierop zal worden geminimaliseerd als de patiënt wordt geadviseerd om na elke dosis de mond met water te

spoelen. Orofaryngeale Candida-infecties reageren gewoonlijk op topische antischimmelbehandeling, zonder dat de behandeling met inhalatiecorticosteroïden gestopt hoeft te worden.

Net als bij andere inhalatietherapieën kan zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers, paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van een piepende ademhaling of kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilatator en dient direct behandeld te worden. Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden geëvalueerd en er moet indien nodig een alternatieve therapie worden gestart (zie rubriek 4.4).

Er kunnen systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden optreden, met name bij hoge doses die voor langere tijd zijn voorgeschreven. Het is echter veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden dan bij orale corticosteroïden.

Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom. Verhoogde gevoeligheid voor infecties en een verminderd aanpassingsvermogen aan stress kunnen ook voorkomen. De effecten zijn vermoedelijk afhankelijk van de dosis, de duur van de blootstelling, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan steroïden en individuele gevoeligheid.

Behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan leiden tot een verhoging van de bloedspiegels voor insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonen.

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 Bijwerkingencentrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die kenmerkend zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en hartkloppingen. In geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken gemeld. Een ondersteunende en symptomatische behandeling kan aangewezen zijn. Een dosis van 90 microgram formoterol, gedurende drie uur toegediend aan patiënten met een acute bronchiale obstructie, leidde niet tot veiligheidskwesties.

Acute overdosering met budesonide, zelfs in overmatige doses, is naar verwachting geen klinisch probleem. Wanneer budesonide chronisch in overmatige doses wordt gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroïde-effecten zoals hypercorticisme en bijniersuppressie optreden.

Indien de therapie met budesonide/formoterol moet worden stopgezet als gevolg van een overdosering van de formoterolcomponent van het geneesmiddel, moet een geschikte therapie met inhalatiecorticosteroïden worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla bevat budesonide en formoterol. Deze stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen en vertonen bijkomende effecten met betrekking tot de vermindering van COPD-exacerbaties.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïde en oefent na inhalatie een dosisafhankelijk ontstekingsremmend effect in de luchtwegen uit, waardoor symptomen en COPD-exacerbaties worden verminderd. Geïnhaleerd budesonide heeft minder ernstige bijwerkingen dan systemische corticosteroïden. Het exacte mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstekingsremmende effect van glucocorticosteroïden is niet bekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenoceptoragonist die na inhalatie bij patiënten met luchtwegobstructie een snelle en langwerkende ontspanning van het gladde spierweefsel van de bronchiën teweegbrengt. Het bronchusverwijdende effect is dosisafhankelijk en zet binnen 1 tot 3 minuten na inhalatie in. Het effect na een enkelvoudige dosis houdt minimaal 12 uur aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD is onderzocht in twee 12 maanden durende studies (Studie 001 en 003) en in één 6 maanden durende studie (Studie 002). Budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram, tweemaal daags 2 inhalaties, werd vergeleken met de corresponderende dosis formoterolfumaraatdihydraat (4,5 microgram, tweemaal daags 2 inhalaties) in Studie 001, 002 en 003 en met de corresponderende dosis budesonide (160 microgram, tweemaal daags 2 inhalaties) in Studie 002.

De primaire eindpunten waren het FEV1 vóór toediening en het FEV1 na toediening (Studie 001 en 002) en COPD-exacerbaties (Studie 003). In totaal werden 4.887 patiënten met matige tot ernstige COPD gerandomiseerd in de 3 studies, van wie 1.178 budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram gebruikten. De inclusiecriteria voor elk van de 3 studies was een FEV1 < 50% van de voorspelde normaalwaarde vóór bronchodilatator. Het mediane FEV1 na bronchodilatator was bij de screening in de studies 39% van de voorspelde normaalwaarde.

In Studie 001 en 002 was budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram superieur ten opzichte van de placebo wat betreft FEV1 na toediening (gemiddelde toename van respectievelijk 180 ml en 170 ml) en wat betreft FEV1 vóór toediening (dal) (gemiddelde toename van respectievelijk 90 ml en 80 ml).

In Studie 001 en 002 was budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram superieur ten opzichte van formoterol wat betreft FEV1 na toediening (gemiddelde toename van respectievelijk 30 ml en 40 ml) en wat betreft FEV1 vóór toediening (dal) (gemiddelde toename van respectievelijk 40 ml en 40 ml).

In de 12 maanden durende studie (001) leidde budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram tot een statistisch significante en klinisch relevante verlaging van ernstige exacerbaties (gedefinieerd als verslechtering van COPD waarvoor orale steroïden en/of ziekenhuisopname nodig was), met een verlaging van 37% van het exacerbatiecijfer ($p < 0,001$) vergeleken met placebo en een verlaging van 25% van het exacerbatiecijfer ($p = 0,004$) vergeleken met formoterol. Budesonide/formoterol verlaagde significant het risico op een eerste ernstige exacerbatie met 34% vergeleken met placebo ($p < 0,001$) en met 23% vergeleken met formoterol ($p = 0,015$).

Budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram verminderde ook significant de kortademigheid, het dagelijkse noodmedicatiegebruik, het 's nachts wakker worden en verbeterde de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals gemeten aan de hand van de totaalscore op de *St. George's Respiratory Questionnaire*) vergeleken met placebo in beide studies.

Seriële FEV1-metingen gedurende 12 uur werden verkregen vanuit subgroepen van patiënten in zowel studie 001 als 002. De mediane tijd tot aanvang van bronchodilatatie (> 15% verbetering van FEV1) werd na 5 minuten gezien bij patiënten die budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram kregen. Maximale verbetering van FEV1 vond ongeveer 2 uur na toediening plaats en het bronchusverwijdende effect na toediening hield over het algemeen 12 uur aan.

In een tweede 12 maanden durende studie (003) leidde budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram tot statistisch significante verlagingen van ernstige exacerbaties vergeleken met formoterol, met een verlaging van 35% van het aantal exacerbaties ($P < 0,001$) en een verlaging van 21% van het risico op een eerste exacerbatie ($p = 0,026$).

De behandeling werd goed verdragen. De evaluatie van de veiligheid in de 3 studies liet een veiligheidsprofiel van budesonide/formoterol zien dat overeenkomt met de vastgestelde profielen voor budesonide/formoterol poeder voor inhalatie en voor de geïnhaleerde enkelvoudige producten budesonide en formoterol.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram bij kinderen of adolescenten bij de symptomatische behandeling van COPD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram (tweemaal daags twee of vier inhalaties) gedurende 5 dagen bij gezonde vrijwilligers steeg de plasmaconcentratie van budesonide over het algemeen proportioneel met de dosis. De accumulatie-index voor de groep die tweemaal daags twee inhalaties kreeg, was 1,32 voor budesonide en 1,77 voor formoterol.

In een studie met enkelvoudige dosis werden 12 inhalaties van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 80 microgram/4,5 microgram (totale dosis 960/54 microgram) toegediend aan patiënten met COPD. De gemiddelde budesonide-piekplasmaconcentratie van 3,3 nmol/l trad 30 minuten na toediening op, terwijl de gemiddelde formoterol-piekplasmaconcentratie van 167 pmol/l 15 minuten na toediening snel werd bereikt.

In een studie met een enkelvoudige dosis werden 8 inhalaties van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram (totale dosis 1280/36 microgram) en budesonide/formoterol inhalatiepoeder 160 microgram/4,5 microgram (totale dosis 1280/36 microgram) aan gezonde vrijwilligers toegediend. Budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) leverde een vergelijkbare hoeveelheid werkzame stof aan de systemische circulatie af als budesonide/formoterol inhalatiepoeder. De AUC voor de budesonidecomponent in budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) was 90% van het inhalatiepoeder als vergelijkingsmiddel. De AUC voor de formoterolcomponent in budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) was 116% van het inhalatiepoeder als vergelijkingsmiddel.

De systemische blootstelling aan budesonide en formoterol met budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram met en zonder de **AeroChamber Plus Flow Vu** voorzetskamer werd onderzocht in een studie met gezonde vrijwilligers.

De totale systemische blootstelling van budesonide/formoterol (aërosol, suspensie) toegediend met de *AeroChamber Plus Flow Vu* voorzetkamer was hoger dan zonder gebruik van de voorzetkamer, met een gemiddelde AUC die 68% en 77% hoger was voor respectievelijk budesonide en formoterol. De grootste toenames in blootstelling met gebruik van de voorzetkamer werd echter waargenomen bij proefpersonen met een lage blootstelling zonder gebruik van een voorzetkamer (waarschijnlijk vanwege een slechte inhalatietechniek).

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

Distributie en biotransformatie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume is ongeveer 4 l/kg voor formoterol en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd door middel van conjugatiereacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar ze worden hoofdzakelijk gezien als geïnactiveerde conjugaten). Budesonide wordt tijdens de eerste passage door de lever uitgebreid gemetaboliseerd (ongeveer 90%) tot metabolieten met een lage glucocorticosteroïde-activiteit. De glucocorticosteroïde-activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6- β -hydroxybudesonide en 16- α -hydroxyprednisolon, is minder dan 1% in vergelijking met die van budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor metabole interacties of 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 l/min) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 17 uur.

Budesonide wordt geëlimineerd via metabolisme dat voornamelijk wordt gekatalyseerd door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden onveranderd of in geconjugeerde vorm via de urine geëlimineerd. Slechts verwaarloosbare hoeveelheden onveranderd budesonide zijn in de urine gedetecteerd. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 liter/min) en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is gemiddeld 4 uur.

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

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 toxiciteit die werd waargenomen in dieronderzoek met budesonide en formoterol, gecombineerd of afzonderlijk gegeven, waren effecten die gepaard gingen met versterkte farmacologische activiteit.

In reproductieonderzoeken bij dieren is aangetoond dat corticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (zoals gespleten verhemelte, skeletmisvormingen). Deze resultaten uit dieronderzoek lijken in de aanbevolen doses echter niet relevant te zijn voor de mens. In reproductieonderzoeken met formoterol bij dieren is bij hoge systemische blootstelling een enigszins verminderde vruchtbaarheid bij mannetjesratten en implantatieverliezen aangetoond, evenals verminderde vroege postnatale overleving en een verlaagd geboortegewicht, bij aanzienlijk hogere systemische blootstellingen dan bij klinisch gebruik. Deze resultaten uit dieronderzoek lijken echter niet relevant te zijn voor de mens.

Preklinische gegevens betreffende het CFK-vrije drijfgas HFA 227 duiden niet op een speciaal risico

voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Apafluraan (HFA 227)
Povidon
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat Cipla in de verkoopverpakking is 2 jaar. De houdbaarheid na eerste opening is 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor eerste opening:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na eerste opening:

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Zet de beschermkap altijd stevig terug op het mondstuk en klik deze vast.

Net als bij de meeste geïnhaleerde geneesmiddelen in houders onder druk kan het therapeutische effect van dit geneesmiddel afnemen als de houder koud is. Dit geneesmiddel dient vóór gebruik op kamertemperatuur te zijn. De bus bevat een vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C. De bus niet doorboren. De bus mag niet kapot worden gemaakt, worden doorboord of verbrand, ook niet als hij leeg lijkt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De met plasma voor polymerisatie van fluorkoolwaterstoffen (FCP-plasma) behandelde aluminium bus zit in een witte verstuiver van polypropyleen, geïntegreerd met een dosisteller met een bruine kunststof beschermkap. Elke inhalator bevat 120 verstuivingen budesonide/formoterol 160 microgram/4,5 microgram nadat deze is klaargemaakt voor gebruik. Elke inhalator is apart verpakt in een folieverpakking van vier lagen met daarin een zakje droogmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19
2018 Antwerpen

België

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

RVG 132534

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST