

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Airbufo Forspiro 320 microgram/9 microgram/inhalatie, 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 (onder de vorm van monohydraat) en elke afgemeten dosis bevat 9,1 mg lactose (onder de vorm van 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 is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar voor de standaardbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie (een inhalatiecorticosteroïd een langwerkende β_2 -adrenoceptoragonist) aangewezen is:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en met kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten voor inhalatie wanneer nodig.
- of
- patiënten die reeds voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten.

Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Airbufo Forspiro is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) < 70% van de normaal voorspelde waarde (post-bronchodilatator) en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige behandeling met bronchodilatoren (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: Voor inhalatie.

Dosering

Astma

Airbufo Forspiro is niet bestemd voor de initiële behandeling van astma. De vereiste dosering van de bestanddelen van Airbufo Forspiro is individueel bepaald en moet aangepast worden aan de ernst van de ziekte. Hiermee moet niet alleen rekening gehouden worden wanneer een behandeling met een combinatie wordt gestart, maar ook wanneer de onderhoudsdosis wordt aangepast. Indien een individuele patiënt nood zou hebben aan een combinatie van doses verschillend van degene die beschikbaar zijn in de combinatie-inhalator, moeten passende doses β_2 -adrenoceptoragonisten en/of corticosteroïden in afzonderlijke inhalatoren voorgeschreven worden.

De patiënten moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden door de voorschrijver/zorgverlener, zodat de dosis budesonide/formoterolfumaraat optimaal blijft. De dosis moet getitreerd worden tot de laagste dosis bij dewelke een doeltreffende controle van de symptomen behouden blijft. Wanneer de langetermijncontrole van de symptomen behouden blijft met de laagste aanbevolen dosis, zou een volgende stap een test met enkel een inhalatiecorticosteroïd kunnen insluiten.

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, is het noodzakelijk om te veranderen naar een alternatieve vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraat met respectievelijk een lagere of hogere dosis van het inhalatiecorticosteroïd.

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 bronchodilatator in combinatie met een inhalatiecorticosteroïd vereist is om de controle te behouden.

Toenemend gebruik van een aparte snelwerkende bronchodilatator wijst op een verslechtering van de onderliggende toestand en maakt een herbeoordeling van de astmabehandeling noodzakelijk.

Airbufo Forspiro dient alleen als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Er zijn lagere sterktes beschikbaar voor de budesonide/formoterolfumaraat onderhouds- en symptoombehandeling (160 microgram/4,5 microgram/inhalatie afgeleverde dosis).

Aanbevolen doses:

Volwassenen (18 jaar en ouder): 1 inhalatie tweemaal per dag. Sommige patiënten kunnen tot een maximum van 2 inhalaties tweemaal per dag vereisen.

Adolescenten (12-17 jaar): 1 inhalatie tweemaal per dag.

Kinderen jonger dan 12 jaar: aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn, wordt Airbufo Forspiro niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

COPD

Aanbevolen doses:

Volwassenen: 1 inhalatie tweemaal per dag.

Algemene informatie

Speciale populaties:

Er zijn geen specifieke dosisvereisten voor oudere patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het gebruik van Airbufo Forspiro bij patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie. Gezien budesonide en formoterol voornamelijk via levermetabolisatie geëlimineerd worden, kan een verhoogde blootstelling verwacht worden bij patiënten met ernstige levercirrose.

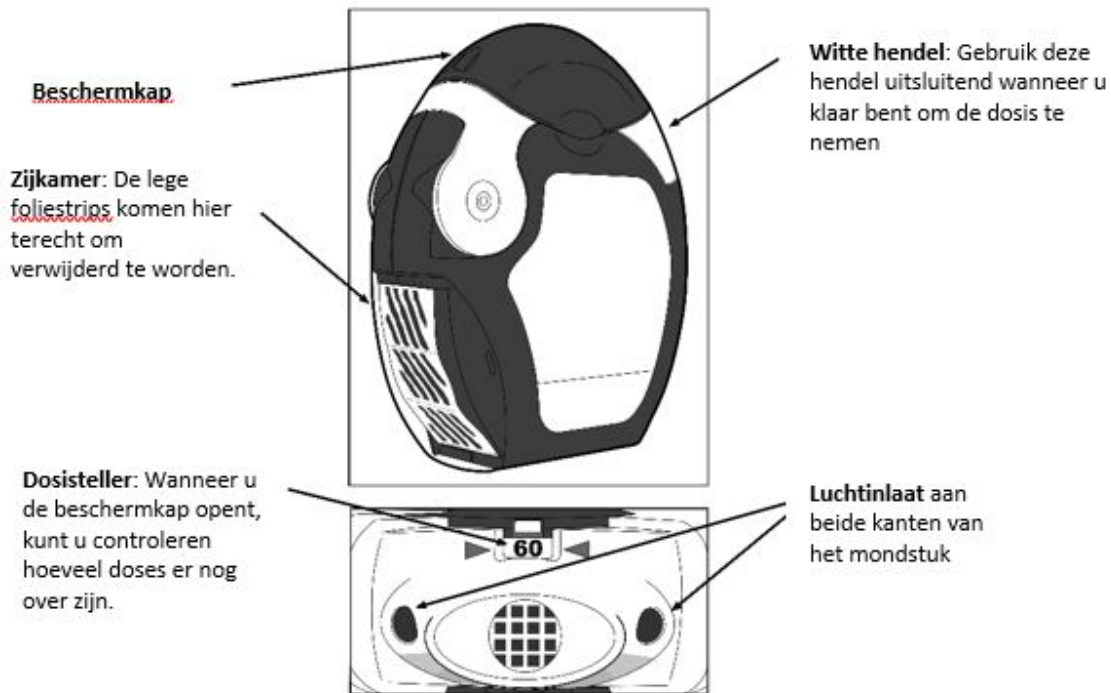
Wijze van toediening

Gebruiksaanwijzing:

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

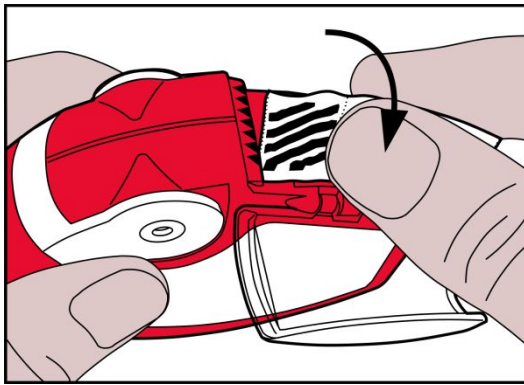
De inhalator bevat 60 doses geneesmiddel in poedervorm in een opgerolde foliestrip. Er is een dosisteller die aangeeft hoeveel doses er nog overblijven; deze telt af van 60 naar 0. Wanneer de laatste 10 doses zijn bereikt, verschijnen de cijfers op een rode achtergrond.

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**.



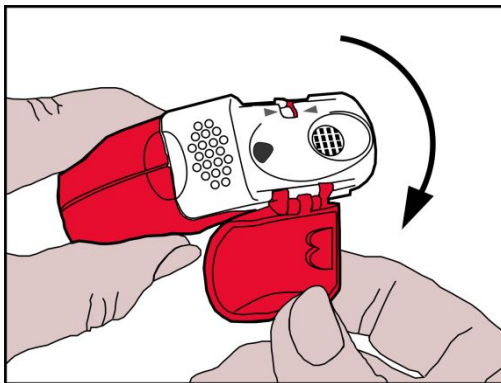
- Het klepje van de zijkamer moet worden gesloten en de gebruikte strip moet worden weggegooid.

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

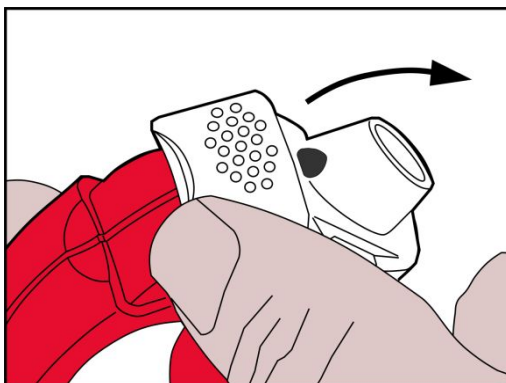
De inhalator moet met de handen worden vastgehouden, zoals afgebeeld op de foto's.

1. Openen



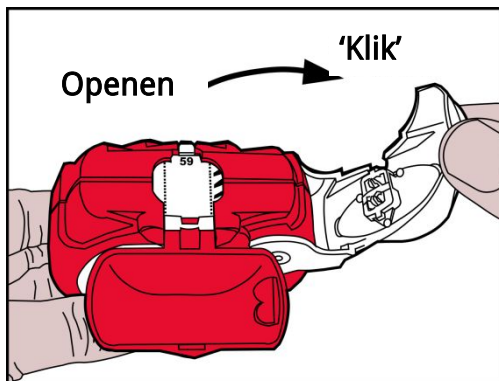
- De beschermkap **moet naar beneden worden geopend** om het mondstuk vrij te maken.
- De dosisteller moet worden gecontroleerd om na te gaan hoeveel doses er nog over zijn.

2. De dosis voorbereiden

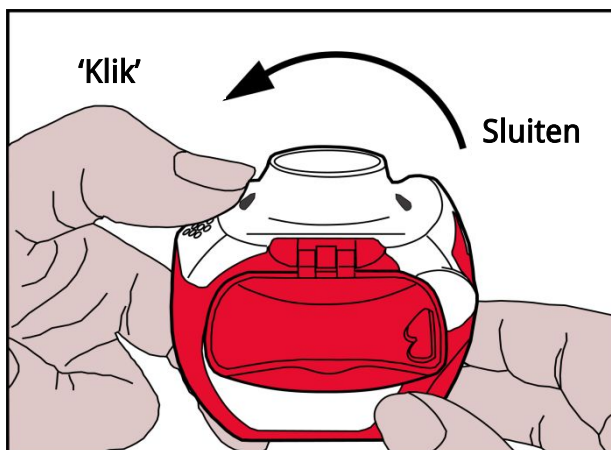


- De rand van de **witte hendel moet omhoog worden getild**. De zijkamer moet gesloten zijn.

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 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 proper, droog doekje 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 hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is aangewezen de dosis geleidelijk te verminderen wanneer de behandeling wordt stopgezet en dus niet plots af te breken.

Wanneer patiënten de behandeling ondoeltreffend vinden of wanneer ze de hoogste aanbevolen dosis voor Airbufo Forspiro overschrijden, moet medisch advies ingewonnen worden (zie rubriek 4.2). Toenemend gebruik van noodbronchodilatoren duidt op een verergering van de onderliggende klinische toestand en er moet een herevaluatie van de astmabehandeling overwogen worden. Een plotse en progressieve verslechtering van de astma- of COPD-controle is mogelijk levensbedreigend en de patiënt moet met spoed medisch beoordeeld worden. In dergelijke situatie moet overwogen worden de therapie met corticosteroïden op te drijven, bv. een kuur met orale corticosteroïden, of een behandeling met antibiotica indien er een infectie is vastgesteld.

Patiënten moeten het advies krijgen hun noodmedicatie altijd bij zich te hebben.

Patiënten moeten eraan herinnerd worden om hun onderhoudsdosis Airbufo Forspiro in te nemen zoals voorgeschreven, zelfs wanneer ze geen symptomen vertonen.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn, kan overwogen worden de dosis Airbufo Forspiro geleidelijk te verlagen. Het is belangrijk patiënten regelmatig te onderzoeken in de periode waarin de

behandeling wordt afgebouwd. De laagste doeltreffende dosis Airbufo Forspiro moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Airbufo Forspiro mag niet worden gestart bij patiënten tijdens een exacerbatie of als ze een aanzienlijke verergering of acuut verslechterende astma hebben.

Ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling met Airbufo Forspiro. Patiënten moeten gevraagd worden door te gaan met de behandeling, maar een arts te raadplegen als de astmasymptomen ongecontroleerd blijven of verergeren na het starten van Airbufo Forspiro.

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

Net als bij andere inhalatietherapie, kan paradoxaal bronchospasme optreden met een directe toename van piepen en kortademigheid na toediening. Wanneer de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, moet Airbufo Forspiro direct stopgezet worden, de patiënt worden beoordeeld en een alternatieve behandeling worden ingesteld indien nodig. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Systemische bijwerkingen kunnen optreden met alle inhalatiecorticosteroiden, vooral wanneer ze zijn voorgeschreven in hoge doses en voor lange perioden. Het is minder waarschijnlijk dat deze bijwerkingen optreden met inhalatiebehandeling dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, verlaging van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom, en in zeldzamere gevallen een aantal psychologische of gedragsbijwerkingen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

Mogelijke effecten op de botdensiteit moeten in acht genomen worden, in het bijzonder bij patiënten die hoge doses innemen gedurende lange periodes en die co-existerende risicofactoren voor osteoporose vertonen. Langlopende studies met inhalatie-budesonide bij kinderen met gemiddelde dagelijkse doses van 400 microgram (afgemeten dosis) of bij volwassenen met gemiddelde dagelijkse doses van 800 microgram (afgemeten dosis) hebben geen significante effecten op de minerale botdensiteit aangetoond. Er is geen informatie beschikbaar betreffende het effect van Airbufo Forspiro bij hogere doses.

Indien er aanwijzingen zijn om te veronderstellen dat de bijnierfunctie verstoord is omwille van vroegere systemische therapie met steroiden, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op een therapie met Airbufo Forspiro worden overgezet.

De voordelen van een geïnhaleerde behandeling met budesonide zou doorgaans de behoefte aan orale steroiden moeten verminderen, maar patiënten die overstappen van orale steroiden kunnen gedurende aanzienlijke tijd risico blijven houden op een verminderde bijnierreserve. Het herstel kan lange tijd op zich laten wachten na het staken van de behandeling met orale steroiden en daarom kan bij patiënten die afhankelijk zijn van orale steroiden en die overgeschakeld worden op budesonide per inhalatie gedurende een aanzienlijke tijd een risico op verminderde bijnierfunctie blijven bestaan. In dergelijke omstandigheden moet de werking van de HPA-as regelmatig opgevolgd worden.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden, vooral hogere dan de aanbevolen doses, kunnen ook aanleiding geven tot klinisch significante bijnieronderdrukking. Daarom moet aanvullende behandeling met systemische corticosteroiden overwogen worden tijdens perioden van

stress, zoals ernstige infecties of electieve chirurgie. Snelle dosisreductie van steroïden kan een acute bijniercrisis veroorzaken. Symptomen en tekenen die bij een acute bijniercrisis kunnen waargenomen worden, kunnen vaag zijn maar omvatten anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, stuipen, hypotensie en hypoglykemie.

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of budesonide per inhalatie mag niet plots gestopt worden.

Tijdens het overschakelen van orale behandeling op Airbufo Forspiro, wordt doorgaans een mindere systemische steroïdale werking ervaren, die kan leiden tot het optreden van allergische symptomen of artritissymptomen, zoals rhinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Een specifieke behandeling voor deze aandoeningen moet opgestart worden. In zeldzame gevallen moet een algemeen ontoereikend glucocorticosteroïd-effect vermoed worden indien symptomen optreden zoals moeheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken. In deze gevallen is soms een tijdelijke verhoging van de dosis orale glucocorticosteroïden nodig.

Patiënten moeten hun mond na elke inhalatie van de onderhoudsdosis met water spoelen om het risico op een orofaryngeale candida-infectie (zie rubriek 4.8) tot een minimum te beperken.

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige CYP 3A4-remmers moet vermeden worden (zie rubriek 4.5). Indien dit niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen de toediening van de op elkaar inwerkende geneesmiddelen zo lang mogelijk worden gehouden.

Van 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 moet met zorg worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire stenose van de aorta, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals ischemische hartziekten, tachyarritmieën of ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid is aangewezen bij het behandelen van patiënten met verlenging van het QTc-interval. Formoterol zelf kan verlenging van het QTc-interval induceren.

De dosis en de nood aan inhalatiecorticosteroïden moeten opnieuw geëvalueerd worden bij patiënten met actieve of latente pulmonale tuberculose, schimmelinfecties en virale infecties van de luchtwegen.

Hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten kunnen leiden tot mogelijk ernstige hypokaliëmie. Gelijktijdige behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten en werkzame stoffen die hypokaliëmie kunnen induceren of een hypokaliëmisches effect kunnen versterken, bv. xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisches effect van de β_2 -adrenoceptoragonist. Bijzondere voorzichtigheid is aangeraden bij onstabiele astma met variabel gebruik van noodbronchodilatoren, bij acuut ernstig astma aangezien het hieraan verbonden risico verhoogd kan zijn door hypoxie en in andere omstandigheden waarbij de kans op hypokaliëmie verhoogd is. In deze omstandigheden wordt aanbevolen om de serumkaliumspiegels op te volgen.

Zoals voor alle β_2 -adrenoceptoragonisten moeten bij diabetespatiënten bijkomende bloedglucosecontroles in overweging worden genomen.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien de patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, moet worden overwogen

de patiënt door te verwijzen naar een oftalmoloog 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 om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden, de lengte regelmatig te controleren. Wanneer de groei vertraagd is, moet de therapie herzien worden met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verminderen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroïdtherapie en de mogelijke risico's van groei-onderdrukking moeten zorgvuldig afgewogen worden. Daarnaast moet overwogen worden de patiënt door te verwijzen naar een respiratoir specialist voor kinderen.

Beperkte gegevens uit langlopende studies suggereren dat de meeste kinderen en adolescenten, die behandeld worden met inhalatie-budesonide, uiteindelijk hun volwassen streeflengte zullen bereiken. Een initieel kleine maar voorbijgaande afname in groei (ongeveer 1 cm) werd echter waargenomen. Dit treedt in het algemeen op tijdens het eerste behandelingsjaar.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie die een ziekenhuisopname vereist, werd waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op pneumonie met toegenomen steroïddoses, maar dit werd niet afdoende aangetoond doorheen alle studies.

Er is geen afdoend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen inhalatiecorticosteroïden in 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 een patiënt met COPD omvatten actief roken, oudere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstige COPD.

Airbufo Forspiro bevat lactose (7,9 mg/inhalatie)

Deze hoeveelheid veroorzaakt normaal geen problemen bij patiënten met lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat geringe hoeveelheden melkproteïnen, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is waarschijnlijk dat sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telithromycine, nefazodon, cobicistat en hiv-proteaseremmers) de plasmaspiegels van budesonide aanzienlijk verhogen en gelijktijdig gebruik moet vermeden worden. Indien dit niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen toediening van de remmer en budesonide zo lang mogelijk zijn (zie rubriek 4.4).

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een enkele dosis van 3 mg) gemiddeld zes keer. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drie keer verhoogd. Hieruit blijkt dat splitsing van de tijden van de toediening de stijging van de plasmaspiegels kan verminderen. De beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaled budesonide geven aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld vier keer) kan

optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaled budesonide (een enkele dosis van 1.000 µg).

Farmacodynamische interacties

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van formoterol afzwakken of inhiberen. Daarom mag budesonide/formoterolfumaraat niet gebruikt worden samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels), tenzij er dwingende redenen zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kunnen het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën doen toenemen.

Bovendien kunnen L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de tolerantie van het hart voor β_2 -sympathomimetica verzwakken.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, inclusief bestanddelen met gelijkaardige eigenschappen zoals furazolidone en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties uitlokken.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die tegelijkertijd anesthesie ondergaan met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Gelijktijdige inname van andere bèta-adrenerge werkzame stoffen of anticholinergica kan mogelijk leiden tot een additief bronchodilaterend effect.

Bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden kan hypokaliëmie de kans op aritmieën doen toenemen.

Met budesonide en formoterol werden geen interacties vastgesteld met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van astma.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor budesonide/formoterolfumaraat of de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide zijn er geen klinische gegevens beschikbaar in verband met zwangerschap. Gegevens van een studie over embryo-foetale ontwikkeling bij ratten hebben geen bewijs geleverd over enig bijkomend effect van de combinatie.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dieronderzoek heeft formoterol geleid tot bijwerkingen in voortplantingsstudies bij systemische blootstelling aan zeer hoge waarden (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit ongeveer 2.000 zwangerschappen tonen geen verhoogd teratogeen risico aan geassocieerd met het gebruik van geïnhaled budesonide. In dieronderzoek werd voor glucocorticosteroïden aangetoond dat ze misvormingen induceren (zie rubriek 5.3). Dit is waarschijnlijk niet relevant voor de aanbevolen doses bij de mens.

In dieronderzoek werd er ook betrokkenheid vastgesteld tussen bovenmatige prenatale glucocorticosteroïden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire aandoeningen bij het volwassen dier en permanente wijzigingen in de glucocorticoïd-receptor

densiteit, de neurotransmitter turnover en het gedrag bij het blootstellen aan doses beneden het teratogene dosis-interval.

Tijdens de zwangerschap zou budesonide/formoterolfumaraat enkel gebruikt mogen worden wanneer de voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's. De laagste doeltreffende dosis budesonide die nodig is om astma voldoende onder controle te houden, moet worden gebruikt.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses worden echter geen effecten verwacht op de zuigeling. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk van ratten. Toediening van budesonide/formoterolfumaraat aan vrouwen die borstvoeding geven, moet alleen in overweging worden genomen als de verwachte voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke effect van budesonide op de vruchtbaarheid. Dierreproductiestudies met formoterol hebben een enigszins verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond bij hoge systemische blootstelling (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 Airbufo Forspiro zowel budesonide als formoterol bevat, kunnen bijwerkingen van dezelfde aard voorkomen als deze die gerapporteerd werden voor elk van deze bestanddelen. Er werd geen toename aan bijwerkingen waargenomen wanneer beide bestanddelen samen werden toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de werkzame stoffen zijn farmacologisch te verwachten bijwerkingen van de β_2 -agonist, zoals tremor en palpitations. Deze zijn overwegend mild en verdwijnen meestal binnen enkele dagen behandeling.

Bijwerkingen die geassocieerd werden met budesonide of formoterol worden hieronder weergegeven, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt weergegeven: 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 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	Syndroom 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	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, bv. atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukwisselingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Milde irritatie in de keel, hoesten, dysfonie, waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierkrampen

Candida-infecties in de mond en/of keelholte zijn een gevolg van de afzetting van het geneesmiddel. Het adviseren aan de patiënt om de mond te spoelen met water na elke onderhoudsdosis zal het risico verminderen. Een orofaryngeale Candida-infectie reageert doorgaans op topische antimycotische behandeling, zonder dat het inhalatiecorticosteroïd moet onderbroken worden. Wanneer orofaryngeale spruw optreedt, moeten patiënten ook na inhalaties voor symptoombehandeling hun mond spoelen met water.

Net als bij andere inhalatietherapie, kan zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxaal bronchospasme optreden met een directe toename van zwaar ademen en kortademigheid na toediening. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende geïnhaleerde bronchodilatator en moet onmiddellijk worden behandeld. Budesonide/formoterolfumaraat moet direct stopgezet worden, de patiënt moet worden beoordeeld en een alternatieve behandeling moet worden ingesteld indien nodig (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden kunnen voorkomen, in het bijzonder bij hoge doses gedurende langere perioden. Het is minder waarschijnlijk dat deze bijwerkingen optreden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale 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.

Een behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan resulteren in een verhoging van de insulinespiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketolichamen in het bloed.

Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden de lengte regelmatig 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Een overdosering met formoterol zou waarschijnlijk leiden tot effecten die typisch zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpaties. Symptomen die gerapporteerd werden in geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Een ondersteunende en symptomatische behandeling kan aangewezen zijn. Een dosis van 90 microgram toegediend over drie uur aan patiënten met acute luchtwegobstructie bracht geen veiligheidsbezwaren naar voren.

Er worden bij acute overdosering met budesonide, zelfs met excessieve doses, geen klinische problemen verwacht. Wanneer budesonide chronisch gebruikt wordt in excessieve doses, kunnen systemische glucocorticosteroïd effecten zoals hypercorticisme en bijniersuppressie voorkomen.

Wanneer de therapie met budesonide/formoterolfumaraat moet stopgezet worden omwille van een overdosering met de formoterol-component van het geneesmiddel, dan moet een gepaste therapie met inhalatiecorticosteroïden overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor ziekten met obstructie van de luchtwegen: Adrenergica, Inhalatiemiddelen.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Dit geneesmiddel bevat formoterol en budesonide, die verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten vertonen op het vlak van reductie van astma-exacerbaties.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïd dat bij inhalatie een dosisafhankelijke anti-inflammatoire werking heeft ter hoogte van de luchtwegen, wat resulteert in verminderde symptomen en minder astma-exacerbaties. Geïnhaleerd budesonide heeft minder ernstige bijwerkingen dan systemische corticosteroïden. Het exacte mechanisme verantwoordelijk voor het anti-inflammatoire effect van glucocorticosteroïden is onbekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenoceptoragonist, die bij inhalatie resulteert in een snelle en langwerkende relaxatie van de gladde spieren in de bronchi bij patiënten met een omkeerbare luchtwegenobstructie. Het bronchodilaterend effect is dosisafhankelijk, met een begin van het effect binnen de 1 tot 3 minuten. De duur van het effect bedraagt minstens 12 uur na toediening van één enkele dosis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Klinische studies bij volwassenen hebben aangetoond dat de toevoeging van formoterol aan budesonide, de astmasymptomen en de longfunctie verbeterde, en het aantal exacerbaties verminderde. In twee 12 weken durende klinische studies was het effect van budesonide/formoterol op de longfunctie gelijk aan dat van de vrije combinatie van budesonide en formoterol, en was groter dan het effect van budesonide alleen. Alle studiegroepen gebruikten een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist wanneer nodig. Er waren geen tekenen dat het anti-astmatisch effect zou afnemen met de tijd.

Er werden twee 12 weken durende pediatrie studies 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 80 microgram /4,5 microgram/inhalatie) en een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist wanneer nodig. 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 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-bronchodilatator $FEV_1 < 50\%$ van de normaal voorspelde waarde. De mediane post-bronchodilatator FEV_1 bij inclusie in de studie was 42% van de normaal voorspelde waarde.

Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals gedefinieerd hierboven) werd significant verlaagd met budesonide/formoterol in vergelijking met een behandeling met formoterol alleen of met placebo (gemiddeld aantal van 1,4 vergeleken met 1,8-1,9 in de placebo/formoterol-groep). Het gemiddelde aantal dagen op orale corticosteroïden/patiënt gedurende de 12 maanden was licht gedaald in de budesonide/formoterol groep (7-8 dagen/patiënt/jaar vergeleken met respectievelijk 11-12 en 9-12 dagen, in de placebo- en in de formoterol-groep). Voor wijzigingen in de longfunctieparameters, zoals FEV_1 , was budesonide/formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterol en de overeenkomstige mono-preparaten zijn bio-equivalent wat de systemische blootstelling aan respectievelijk budesonide en formoterol betreft. Desondanks werd een lichte stijging in de cortisolsuppressie vastgesteld na toediening van de vaste-dosiscombinatie in vergelijking met de mono-preparaten. Dit verschil wordt beschouwd als zijnde zonder impact op de klinische veiligheid.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol aangetoond.

Farmacokinetische parameters voor de respectievelijke bestanddelen waren vergelijkbaar na toediening van budesonide en formoterol als mono-preparaten of als de vaste-dosiscombinatie. Na inname van de vaste combinatie was voor budesonide de oppervlakte onder de curve (AUC) lichtjes hoger, lag de absorptiesnelheid hoger en was de maximale plasmaconcentratie hoger. Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na inname van de vaste combinatie. Budesonide via inhalatie wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten na inhalatie. In studies varieerde de gemiddelde afzetting van budesonide in de longen, na inhalatie via de poederinhalator, tussen 32% en 44% van de vrijgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 49% van de vrijgegeven dosis. De longdepositie valt bij kinderen van 6 tot 16 jaar binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen voor dezelfde dosis. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Geïnhaleerd formoterol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 10 minuten na inhalatie. In studies varieerde de gemiddelde afzetting van formoterol in de

longen, na inhalatie via de poederinhalator, tussen 28% en 49% van de vrijgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 61% van de vrijgegeven dosis.

Distributie en biotransformatie

De binding aan plasmaproteïnen bedraagt ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume bedraagt ongeveer 4 l/kg voor formoterol en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd via conjugatiereacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze komen hoofdzakelijk voor als geïnactiveerde conjugaten). Budesonide ondergaat een aanzienlijke first-pass biotransformatie (ongeveer 90%) via de lever, met vorming van metabolieten met geringe glucocorticosteroïdactiviteit. De glucocorticosteroïdactiviteit van de belangrijkste metabolieten, 6-bèta-hydroxy-budesonide en 16-alfa-hydroxy-prednisolone is minder dan 1% van de budesonideactiviteit. Er zijn geen aanwijzingen voor om het even welke metabole interactie of verdringingsreactie tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

Het grootste gedeelte van een dosis formoterol wordt omgezet door levermetabolisatie, gevolgd door renale eliminatie. Na inhalatie wordt 8% tot 13% van de vrijgegeven dosis formoterol onveranderd in de urine uitgescheiden. Formoterol heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,4 l/min.) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt gemiddeld 17 uur.

Budesonide wordt geëlimineerd via metabolisatie, voornamelijk door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden als dusdanig of onder geconjugeerde vorm via de urine geëlimineerd. Er werden slechts verwaarloosbare hoeveelheden ongewijzigd budesonide in de urine teruggevonden. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min.) en de plasmahalfwaardetijd na intraveneuze toediening bedraagt gemiddeld 4 uur.

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die gezien werd in dieronderzoek met budesonide en formoterol, in combinatie of apart toegediend, waren effecten geassocieerd met overdreven farmacologische activiteit.

In dierreproductieonderzoeken is aangetoond dat corticosteroïden, zoals budesonide, tot misvormingen leiden (gespleten verhemelte, skeletmisvorming). Deze resultaten lijken echter niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. In dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een ietwat 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. Deze resultaten lijken echter niet relevant te zijn voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkproteïnen).

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/Al/PVC-Al 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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE579724

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 februari 2021

Datum van laatste verlenging: 14 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 02/2023.