

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zephyrus 120 microgram/20 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules  
Zephyrus 240 microgram/20 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 150 microgram budesonide en 25 microgram salmeterol (als xinafoaat).

Elke toegediende dosis (d.w.z. de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 120 microgram budesonide en 20 microgram salmeterol (als xinafoaat).

Elke capsule bevat 300 microgram budesonide en 25 microgram salmeterol (als xinafoaat).

Elke toegediende dosis (d.w.z. de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 240 microgram budesonide en 20 microgram salmeterol (als xinafoaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

- Lactose 24,5 mg per harde capsule.
- Lactose 24,35 mg per harde capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

Doorzichtige, kleurloze capsules van 15,9 mm met zwarte opdruk "B120 S20" die een wit poeder bevatten.

Doorzichtige, kleurloze capsules van 15,9 mm met opdruk (zwart) "B240 S20" en één ring die een wit poeder bevatten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Zephyrus is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als onderhoudsbehandeling van astma, indien het gebruik van een combinatiepreparaat (geïnhaleerde corticosteroïd en langwerkende  $\beta_2$ -agonist) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met geïnhaleerde corticosteroïden en "indien nodig" geïnhaleerde kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten;
- of
- bij patiënten die reeds adequaat onder controle zijn met geïnhaleerde corticosteroïden en langwerkende  $\beta_2$ -agonisten.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten weten dat dit geneesmiddel dagelijks moet worden ingenomen voor een optimaal resultaat, ook als er geen klachten zijn.

Zephyrus is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van de verschillende bestanddelen van Zephyrus moet per patiënt aan de ernst van de aandoening worden aangepast. Hier moet rekening mee worden gehouden, niet alleen als een behandeling met combinatieproducten wordt gestart, maar ook als de onderhoudsdosis wordt aangepast. Als een individuele patiënt een andere

dosiscombinatie nodig heeft dan welke in de combinatie-inhalator beschikbaar is, moeten juiste doses  $\beta_2$ -adrenoceptoragonisten en/of corticosteroïden door middel van aparte inhalatoren worden voorgeschreven.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden beoordeeld, zodat de sterkte van Zephyrus die zij krijgen, optimaal blijft en alleen op medisch advies wordt gewijzigd. De dosis moet worden getitreerd tot de laagste dosis waarbij een effectieve controle van de klachten wordt verkregen. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden beoordeeld en moet worden overwogen of de patiënt kan overschakelen naar alleen een geïnhaleerde corticosteroïd. Het is belangrijk patiënten die zijn overgeschakeld regelmatig te beoordelen. Als verdere neerwaartse titrerings van de dosis noodzakelijk is, moet een oraal geïnhaleerd geneesmiddel worden voorgeschreven.

Patiënten moeten Zephyrus in die sterkte krijgen die de juiste dosering budesonide voor de ernst van hun ziekte bevat. Voorschrijvers moeten weten dat de budesonide 120 microgram- en 240 microgram-inhoud in Zephyrus een gelijke dosis in de longen afgeeft als de reeds bestaande budesonide-inhalatieformuleringen met droog poeder van respectievelijk 200 microgram en 400 microgram (zie rubriek 5.2).

Voorschrijvers moeten ook weten dat de budesonide 120 microgram- en 240 microgram-inhoud in Zephyrus ongeveer gelijk is aan respectievelijk 100 microgram en 200 microgram fluticasonpropionaat, en de salmeterol 20 microgram-inhoud in Zephyrus 120 mcg/20 mcg of Zephyrus 240 mcg/20 mcg even effectief is als salmeterol 50 microgram in reeds bestaande salmeterolformuleringen met droog poeder (zie rubriek 5.2).

### Dosering

Volwassenen (18 jaar en ouder): één inhalatie van Zephyrus 120 microgram/20 microgram tweemaal daags, of één inhalatie Zephyrus 240 microgram/20 microgram tweemaal daags.

Patiënten moeten weten dat zij te allen tijde hun aparte, snelwerkende bronchodilatator bij zich moeten hebben voor noodgevallen.

Gedacht kan worden aan een kortdurend onderzoek naar Zephyrus als initiële onderhoudsbehandeling van volwassenen met matige, persisterende astma (gedefinieerd als patiënten met dagelijkse klachten, dagelijks noodgebruik en matige tot ernstige luchtflowbeperking) voor wie een snelle controle van astma van essentieel belang is. In die gevallen is de aanbevolen initiële dosis één inhalatie van 120 microgram budesonide en 20 microgram salmeterol tweemaal daags. Zodra de astma onder controle is, moet de behandeling worden beoordeeld en moet worden overwogen of de patiënt kan overschakelen naar alleen een geïnhaleerde corticosteroïd. Het is belangrijk patiënten die zijn overgeschakeld regelmatig te beoordelen.

Patiënten voor wie een combinatie van corticosteroïd/langwerkende bèta-agonist geïndiceerd is en waarvoor neerwaartse titratie naar een lagere dosis budesonide nodig is dan Zephyrus 120 mcg/20 mcg, moeten overschakelen naar een ander oraal geïnhaleerd geneesmiddel.

Er is geen duidelijk voordeel gebleken vergeleken met alleen geïnhaleerde corticosteroïden als initiële onderhoudsbehandeling bij het ontbreken van een of twee van de criteria voor de ernst van aandoening (ziekte). Over het algemeen blijft de behandeling met geïnhaleerde corticosteroïden de eerstelijnsbehandeling voor het merendeel van de patiënten. Zephyrus is niet bedoeld als initiële behandeling van milde astma. De Zephyrus 120 microgram/20 microgram-sterkte is onvoldoende voor volwassenen met ernstige astma; geadviseerd wordt de juiste dosering geïnhaleerd corticosteroïd vast te stellen vooraleer een vaste combinatie kan worden gebruikt voor patiënten met ernstige astma.

### Speciale populaties

*Oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar)*

Het is niet nodig de dosis aan te passen voor ouderen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten, aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid bij het gebruik van Zephyrus bij deze patiënten.

#### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Zephyrus bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Aangezien budesonide en salmeterol voornamelijk worden geëlimineerd via het levermetabolisme, kan een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige levercirrose.

#### *Patiënten met luchtweginfecties*

De noodzaak voor en de dosis geïnhaleerde corticosteroïden moeten opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten met een actieve of latente longtuberculose, schimmel- en virusinfectie in de luchtwegen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Zephyrus bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot kinderen jonger dan 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Zephyrus is uitsluitend bedoeld voor inhalatie.

Zephyrus capsules mogen niet worden ingeslikt.

Zephyrus capsules met inhalatiepoeder mogen uitsluitend worden gebruikt met de inhalator die in de verpakking van Zephyrus is meegeleverd (zie rubriek 6.6).

De inhalator is inspiratie flow gestuurd, hetgeen betekent dat als de patiënt door het mondstuk inademt, de substantie de ingeademde lucht in de luchtwegen volgt.

De patiënt moet worden geïnstrueerd (zie de bijsluiters):

- de gebruiksinstructies in de bijsluiters die bij elke inhalator is verpakt, zorgvuldig door te lezen;
- krachtig en diep in te ademen via het mondstuk zodat er een optimale dosis aan de longen wordt toegediend;
- nooit via het mondstuk uit te ademen;
- na gebruik de dop op de Zephyrus inhalator te doen;
- na inhalatie van de voorgeschreven dosis de mond te spoelen met water om het risico op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren.

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1. genoemde hulpstoffen

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### *Astmabehandeling*

De behandeling van astma volgt normaal gesproken een stapsgewijs programma en de respons van de patiënt moet klinisch en door middel van longfunctietests worden gevolgd.

Zephyrus is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma zolang er geen noodzaak voor een passende dosering corticosteroïden is vastgesteld. Patiënten mogen niet starten met Zephyrus tijdens een exacerbatie, of als er sprake is van een significante verslechtering van of een acuut verergerende astma.

Zodra de astmaklachten onder controle zijn, kan worden overwogen de dosis Zephyrus geleidelijk aan te verlagen. Het is belangrijk patiënten die zijn overgeschakeld regelmatig te beoordelen. De laagste effectieve dosis Zephyrus moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Tijdens de behandeling met Zephyrus kunnen ernstige astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties ontstaan. Als de astmaklachten niet kunnen worden gecontroleerd of verergeren na aanvang van de behandeling met Zephyrus, moeten de patiënten worden gevraagd de behandeling voort te zetten, maar wel medisch advies in te winnen.

Zephyrus mag niet worden gebruikt als behandeling van acute astmaklachten waarvoor een snel- en kortwerkende bronchodilatator vereist is. Patiënten moeten worden geadviseerd hun geneesmiddel altijd bij zich te hebben voor verlichting bij een acute astma-aanval.

Een behandeling met Zephyrus, of met geïnhaleerd budesonide, of aanvullende systemische steroïden mag niet abrupt worden gestaakt vanwege het risico op exacerbatie. De behandeling dient onder toezicht van een arts neerwaarts getitreerd te worden.

#### *Paradoxaal bronchospasme*

Na inhalatie van dit geneesmiddel kan een paradoxaal bronchospasme optreden met een directe verergering van een piepende ademhaling (*wheezing*) en kortademigheid. Als de patiënt last heeft van een paradoxaal bronchospasme moet het gebruik van Zephyrus onmiddellijk worden gestaakt, moet de patiënt worden beoordeeld en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende, geïnhaleerde bronchodilatator en moet direct worden behandeld.

#### *Niet-gecontroleerde astma*

Een toenemend gebruik van een aparte kortwerkende bronchodilatator ter verlichting van de klachten duidt op een verslechtering van de astmacontrole en die patiënten moeten door een arts worden beoordeeld.

Als patiënten van mening zijn dat de behandeling onvoldoende resultaat heeft, of de huidige dosis van de vaste combinatie overschrijden, moet een arts worden geraadpleegd. Een plotselinge en progressieve verslechtering in de astmacontrole is potentieel levensbedreigend en de patiënt moet met spoed medisch worden beoordeeld. In een dergelijke situatie moet worden overwogen of het noodzakelijk is de behandeling te intensiveren met corticosteroïden, of uit te breiden met een systemische anti-inflammatoire behandeling, zoals een kuur orale corticosteroïden, of met antibiotica als er sprake is van een infectie.

#### *Candidiasis*

Om het risico op een orofaryngeale candida-infectie te minimaliseren moet de patiënt worden geïnstrueerd na elke dosering de mond met water te spoelen.

#### *Systemische effecten*

Er kunnen na het gebruik van geïnhaleerde corticosteroïden systemische effecten optreden, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Zeer waarschijnlijk zullen deze effecten minder vaak optreden dan na het gebruik van orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn het cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de botmineraaldichtheid, cataract, glaucoom, en in zeldzame gevallen een aantal psychologische of gedragsmatige effecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, onrust, depressie of agressie (met name bij kinderen). Het is daarom belangrijk de dosis te titreren tot de laagste dosis waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt verkregen.

Met mogelijke effecten op de botdichtheid moet met name rekening worden gehouden bij patiënten die langdurig een hoge dosis gebruiken en daarbij risicofactoren hebben voor osteoporose. Uit langdurige onderzoeken met geïnhaleerd budesonide bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (toegediende), wat overeenkomt met Zephyrus 240 microgram/20 microgram tweemaal daags, zijn geen significante effecten op de botmineraaldichtheid gebleken. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Zephyrus in een hogere dosis.

Als er een reden is om aan te nemen dat de bijnierfunctie verslechterd is als gevolg van een eerdere systemische steroïdbehandeling, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen bij het

overschakelen van patiënten naar een behandeling met Zephyrus. Tijdens het overschakelen van een orale behandeling naar Zephyrus zal normaal gesproken een lagere systemische steroïdwerking worden ervaren, welke kan resulteren in allergische of artritisklachten, zoals rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Voor deze condities moet een specifieke behandeling worden gestart. Gedacht moet worden aan glucocorticosteroideninsufficiëntie wanneer in zeldzame gevallen klachten optreden als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken. In die gevallen is soms een tijdelijke verhoging van de dosis orale glucocorticosteroiden noodzakelijk.

De voordelen van een behandeling met geïnhaleerde budesonide zullen normaal gesproken de noodzaak voor orale steroïden minimaliseren, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden blijven gedurende een aanzienlijke periode een risico houden op een verminderde bijnierreserve. Dit risico geldt ook voor patiënten die in het verleden een hoge dosis corticosteroiden als noodbehandeling hebben gekregen, of langdurig zijn behandeld met een hoge dosis geïnhaleerde corticosteroiden. Situaties die mogelijk een acute bijniercrisis kunnen triggeren, zijn onder andere trauma, operatie, infectie of een andere snelle verlaging van de dosering. Tijdens perioden met stress of electieve operatie kan een aanvullende systemische corticosteroidenondersteuning worden overwogen. Een snelle reductie van de dosis steroïden kan resulteren in een acute bijniercrisis. De symptomen van een acute bijniercrisis kunnen wat vaag zijn, maar zijn onder andere anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd bewustzijnsniveau, insulden, hypotensie en hypoglykemie.

In zeldzame gevallen kan salmeterol aritmieën veroorzaken als supraventriculaire tachycardie, extrasystole en atriumfibrilleren. Zephyrus moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma, of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals een ischemische hartaandoening, aritmieën, of ernstig hartfalen.

Dit geldt ook voor de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval. Salmeterol zelf kan een verlenging van het QTc-interval induceren.

Uit gegevens van een grootschalig klinisch onderzoek (het Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) bleek dat Afrikaans-Amerikaanse patiënten een verhoogd risico hadden op ernstige ademhalingsgerelateerde voorvallen of overlijdens bij het gebruik van salmeterol, vergeleken met placebo. Het is onbekend of dit het gevolg was van farmacogenetica of andere factoren. Om die reden moeten Afrikaans-Amerikaanse patiënten worden gevraagd de behandeling voort te zetten, maar wel medisch advies in te winnen, als de astmaklachten niet kunnen worden gecontroleerd of verergeren tijdens het gebruik van Zephyrus.

Er is zeer zelden melding gemaakt van een stijging van de bloedglucoseconcentratie (zie rubriek 4.8) en dit moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven aan patiënten met diabetes mellitus in de voorgeschiedenis. Voor diabetici moet worden gedacht aan aanvullende bloedglucosecontroles.

#### Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 corticosteroiden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen op het gebied van galactose-intolerantie, Lapland-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is voor Zephyrus geen onderzoek naar interacties uitgevoerd, maar de volgende verklaringen verwijzen naar de informatie die beschikbaar is over de individuele werkzame bestanddelen (budesonide en salmeterol).

#### Interacties die betrekking hebben op budesonide

Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4, een van de cytochroom-P450-enzymen. Remmers van dit enzym, bijv. ketoconazol, itraconazol en hiv-proteaseremmers, kunnen derhalve de systemische blootstelling aan budesonide vergroten.

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

#### Interacties die betrekking hebben op salmeterol

##### *Sterke CYP3A4-remmers*

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags) en salmeterol (50 mcg geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 7 dagen resulteerde in een significante stijging van de plasmablootstelling aan salmeterol (1,4-voudig  $C_{max}$  en 15-voudig AUC). Dit kan resulteren in een toename van de incidentie van andere systemische effecten van de salmeterolbehandeling (bijv. verlenging van het QTc-interval en hartkloppingen), vergeleken met een behandeling met alleen salmeterol of ketoconazol.

Een gelijktijdige behandeling met ketoconazol of andere sterke CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, telithromycine, ritonavir, atazanavir) moet worden vermeden, tenzij de voordelen het mogelijk verhoogde risico op systemische bijwerkingen van de salmeterolbehandeling overstijgen.

##### *Matige CYP 3A4-remmers*

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg oraal driemaal daags) en salmeterol (50 microgram geïnhaleerd tweemaal daags) bij 15 gezonde proefpersonen gedurende 6 dagen resulteerde in een lichte, maar statistisch niet-significante stijging van de blootstelling aan salmeterol (1,4-voudig  $C_{max}$  en 1,2-voudig AUC). Gelijktijdige toediening met erytromycine werd niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen.

##### *Andere geneesmiddelen*

$\beta$ -adrenerge blokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of antagoneren. Het gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve  $\beta$ -blokkers moet worden vermeden, tenzij er dringende redenen zijn voor dergelijk gebruik.

Een behandeling met een  $\beta_2$ -agonist kan resulteren in mogelijk ernstige hypokaliëmie. Voorzichtigheid is met name geadviseerd bij acute ernstige astma, omdat dit effect kan worden versterkt door een gelijktijdige behandeling met xantinederivaten, steroïden en diuretica, omdat deze een mogelijk hypokaliëmisches effect van de  $\beta_2$ -agonist kunnen verergeren. Voorzichtigheid is met name geboden bij instabiele astma met een variabel gebruik van nood-bronchodilatatoren, bij acute ernstige astma als het bijbehorende risico kan worden vergroot door hypoxie, en bij andere aandoeningen als de kans op hypokaliëmisches bijwerkingen groter is. Aangeraden wordt tijdens dergelijke omstandigheden de serumkaliumconcentratie te monitoren.

Een gelijktijdige behandeling met quinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminen (terfenadine), monoamine-oxidaseremmers 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 voor  $\beta_2$ -sympathomimetica verslechteren.

Een gelijktijdige behandeling met monoamine-oxidaseremmers, waaronder middelen met gelijksoortige eigenschappen als furazolidon en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties versnellen.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig een anesthesie met halogeenkoolwaterstoffen krijgen.

Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën vergroten bij patiënten die worden behandeld met digitalisglycosiden.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Zephirus*

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van Zephirus of het gecombineerde gebruik van budesonide en salmeterol bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet onderzocht in reproductieve toxiciteitsonderzoeken. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Voor de behandeling van zwangere vrouwen moet de laagste dosis Zephirus waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt verkregen, worden gebruikt. Voor toediening van Zephirus tijdens een zwangerschap moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus. Zephirus mag alleen tijdens een zwangerschap worden gebruikt als de verwachte voordelen de potentiële risico's overstijgen.

###### *Budesonide*

Uit een grote hoeveelheid gegevens over geïnhaled budesonide tijdens een zwangerschap blijken geen nadelige effecten op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Uit dieronderzoeken is reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

###### *Salmeterol*

Uit een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over zwangere vrouwen (minder dan 300 zwangerschapsresultaten) is geen malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van salmeterol gebleken.

Uit dieronderzoeken is bij een hoge dosis reproductieve toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Budesonide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Het is onbekend of salmeterol in moedermelk wordt uitgescheiden. Salmeterol wordt in de melk van zogende ratten uitgescheiden.

Een risico voor zogende pasgeborenen/baby's kan niet worden uitgesloten. Er moet een keuze worden gemaakt om de borstvoeding te staken, of om de behandeling met Zephirus te staken, waarbij het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mensen bekend. Tijdens reproductieve toxiciteitsonderzoeken met budesonide en salmeterol zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

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

Zephirus heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine tijdens de behandeling moet echter wel rekening worden gehouden met het feit dat er tremor kan optreden (zie rubriek 4.8).

## 4.8. Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het fase III-klinische ontwikkelingsprogramma werden meer dan 854 patiënten blootgesteld aan Zephyrus. Van deze patiënten werden er 301 behandeld met Zephyrus 120 microgram/20 microgram en 553 met Zephyrus 240 microgram/20 microgram. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en kortdurend van aard. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren bronchitis, candidiasis, orale candidiasis, hypokaliëmie, tremor, hoofdpijn, hartkloppingen en dysfonie bij  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$  patiënten.

### Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Hieronder staan de door de onderzoekers gemelde klinische bijwerkingen die worden geassocieerd met Zephyrus.

De frequenties van de bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA-conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie*	Bijwerking
Infecties en infestaties	Soms	Blastomycose
	Vaak	Bronchitis, candidiasis, orale candidiasis
Metabole en voedingsaandoeningen	Soms	Toegenomen eetlust
	Vaak	Hypokaliëmie
Psychiatrische aandoeningen	Soms	Neurose, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Tremor
	Zeer vaak	Hoofdpijn
Cardiale aandoeningen	Soms	Tachycardie
	Vaak	Hartkloppingen
Vasculaire aandoeningen	Soms	Hypertensie
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	Vaak	Dysfonie
	Soms	Pharolaryngeale pijn, irritatie van de keel
Gastro-intestinale aandoeningen	Soms	Droge mond
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie, spierspasmen, myalgie
Algemene aandoeningen en condities bij de toedieningslocatie	Soms	Vermoeidheid
Onderzoeken	Soms	Verhoogde concentratie alanine-aminotransferase en gamma-glutamyltransferase

\* De frequenties van de bijwerkingen komen overeen met de totale frequentie die wordt geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die budesonide of salmeterol bevatten, zoals gebleken uit de beschikbare klinische onderzoeken en postmarketingervaringen.

Aanvullende informatie over de individuele werkzame bestanddelen van de vaste dosiscombinatie

Aangezien Zephyrus zowel budesonide als salmeterol bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen dat voor deze bestanddelen wordt gemeld, optreden. Bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die budesonide of salmeterol bevatten, zoals gebleken uit de beschikbare klinische onderzoeken en postmarketingervaringen, en die mogelijk kunnen optreden met Zephyrus worden hieronder vermeld. De frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie uit de samenvatting van de productkenmerken van budesonide en salmeterol zoals deze binnen de Europese Unie beschikbaar zijn.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en infestaties	Vaak	Pneumonie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties: Cutane overgevoeligheidsreacties, uitslag, urticaria, pruritus, dermatitis, erytheem, angio-oedeem (voornamelijk faciaal en orofaryngeaal oedeem)
	Zelden	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties: anafylactische reactie
	Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties: Respiratoire klachten (dyspneu en/of bronchospasme)
Endocriene aandoeningen	Zelden	Hypoadrenocorticisme, hyperadrenocorticisme
	Zeer zelden	Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, verminderde botmineraaldichtheid
Metabole en voedingsaandoeningen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychiatrische aandoeningen	Zeer zelden	Psychomotorische hyperactiviteit, onrust, depressie, agressie, gedragsveranderingen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, agitatie, rusteloosheid, nervositeit, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract, glaucoom
Cardiale aandoeningen	Zelden	Hartaritmieën: atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris. Verlenging van het QTc-interval
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Heesheid, sinusitis, hoesten, irritatie van de keel
	Zelden	Bronchospasme
	Zeer zelden	Paradoxaal bronchospasme (zie rubriek 4.4)
Gastro-intestinale aandoeningen	Vaak	Slikproblemen
	Soms	Misselijkheid

Huid- en subcutane weefselaandoeningen	Vaak	Kneuzingen
	Soms	Bloeduitstortingen in de huid, uitslag, urticaria, pruritus, dermatitis, erytheem en angio-oedeem
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	Vaak	Traumatische fracturen, spierkrampen

Vanwege het budesonidebestanddeel kunnen bij sommige patiënten heesheid en candidiasis (spruw) van de mond en keel voorkomen (rubriek 4.4).

Zeer zelden kan paradoxaal bronchospasme voorkomen, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling met Zephyrus kunnen ernstige astma gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties ontstaan (zie rubriek 4.4).

Een behandeling met  $\beta$ 2-adrenoceptoragonisten kan resulteren in een toename van de concentratie insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen in het bloed.

#### Pediatrische patiënten

Mogelijke systemische effecten zijn cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie en groeiachterstand (zie rubriek 4.4). Kinderen kunnen ook last hebben van onrust, slaapstoornissen en gedragsveranderingen, waaronder hyperactiviteit en prikkelbaarheid.

#### **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 nationale meldsysteem.

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9. Overdosering**

Er zijn geen gegevens bekend over overdosering met Zephyrus, maar hieronder staan de gegevens over overdosering met beide werkzame bestanddelen:

##### Budesonide

Een acute overdosering met budesonide, zelfs een excessieve dosering, zal naar verwachting geen klinisch probleem zijn.

Als er sprake is van een chronische excessieve dosering kunnen glucocorticosteroïde effecten en bijniersuppressie optreden.

##### Salmeterol

De symptomen van een overdosering met salmeterol zijn tremor, hoofdpijn en tachycardie. Bij voorkeur worden als tegengif cardioselectieve bètablokkerende substanties gebruikt welke met voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij patiënten met bronchospasme in de voorgeschiedenis.

Als de behandeling met Zephyrus moet worden gestaakt vanwege een overdosering van het bèta-agonistbestanddeel van het geneesmiddel, moet worden overwogen een passende vervangende steroïdbehandeling te starten. Ook kan hypokaliëmie optreden en moet worden gedacht aan kaliumvervanging.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenerge middelen in combinatie met corticosteroiden of andere geneesmiddelen, met uitzondering van anticholinerge middelen, ATC-code: R03AK12

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Zephirus bevat salmeterol en budesonide, welke verschillende werkingsmethoden hebben en additieve effecten vertonen voor wat betreft het reduceren van astmasymptomen. Hieronder worden de specifieke eigenschappen van elk van de twee bestanddelen besproken.

#### *Budesonide*

Budesonide toegediend via inhalatie heeft een glucocorticosteroïde anti-inflammatoire werking in de longen, resulterend in een reductie van de klachten en exacerbaties van astma met minder bijwerkingen dan wanneer corticosteroiden systemisch worden toegediend. Het exacte werkingsmechanisme voor dit anti-inflammatoire effect is onbekend.

#### *Salmeterol*

Salmeterol is een selectieve, langwerkende (12 uur)  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist met een lange zijketen die zich bindt aan de *exoreceptor-site*.

Salmeterol produceert een langere bronchodilatatie, ten minste 12 uur, dan de aanbevolen doses conventionele kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit klinische onderzoeken bij volwassenen is gebleken dat de toevoeging van salmeterol aan budesonide de astmaklachten en longfunctie verbeterden in vergelijking met het gebruik van alleen een geïnhaleerd corticosteroid.

Er zijn zeven werkzaamheids- en veiligheidsonderzoeken uitgevoerd met budesonide 120 mcg/salmeterol 20 mcg of budesonide 240 mcg/salmeterol 20 mcg. In drie onderzoeken was er sprake van een gerandomiseerde, actief gecontroleerde periode van 12 weken en in twee onderzoeken was er sprake van een open-label verlengingsfase van 12 weken. Eén onderzoek was een open-label verlengingsonderzoek waarbij de veiligheid over een totale periode van één jaar werd geëvalueerd. In totaal deden 1329 volwassen patiënten met astma mee aan deze onderzoeken.

In een 26 weken durend klinisch onderzoek met een gerandomiseerde, 3-armige parallelle onderzoeksperiode van 12 weken werden 375 astmatische patiënten gerandomiseerd naar een van de drie behandelgroepen: budesonide 120 mcg/salmeterol 20 mcg, of budesonide 240 mcg/salmeterol 20 mcg, of Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg. De patiënten die budesonide/salmeterol kregen, werden vergeleken met de patiënten die Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg kregen. Budesonide 120 mcg/salmeterol 20 mcg en budesonide 240 mcg/salmeterol 20 mcg resulteerden in een significante verbetering van de PEF, FEV<sub>1</sub> en FVC, en verhoogde de ochtend-PEF significant en in grotere mate dan alleen de Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg.

De gemiddelde procentuele verandering vanaf de baseline tot week 12 voor patiënten die werden behandeld met budesonide 120 mcg/salmeterol 20 mcg, of budesonide 240 mcg/salmeterol 20 mcg, of Pulmicort Turbohaler 2x200 mcg tweemaal daags

Gemiddelde verandering in ochtend-PEF tussen	Zephyrus 120/20 mcg BID (A)		Zephyrus 240/20 mcg BID (B)		Pulmicort Turbohaler 400 mcg BID (C)		P <sub>A/B</sub> #	P <sub>A/C</sub> #	P <sub>B/C</sub> #
	N	gemiddelde±S E	N	gemiddelde±S E	N	gemiddelde±S E			
Week 2 en baseline	12 5	35,1±4,12	12 4	32,5±4,22	12 2	8,5±2,88	0,53 4	<0,00 1	<0,00 1
Week 4 en baseline	12 5	44,2±4,80	12 1	41,3±5,24	11 8	14,9±3,62	0,53 6	<0,00 1	<0,00 1
Week 8 en baseline	12 4	51,1±5,39	11 9	45,8±5,92	11 7	15,0±4,31	0,32 1	<0,00 1	<0,00 1
Week 12 en baseline	12 2	54,4±6,00	11 8	51,4±5,62	11 5	15,6±4,47	0,52 2	<0,00 1	<0,00 1

N = aantal patiënten met gegevens

# Significantie in het verschil in werkzaamheid tussen behandelingen (ANCOVA-model met de factor baselinewaarde als continue parameter)

### Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van Zephyrus bij kinderen uitgevoerd. Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Zephyrus in alle subgroepen van pediatrische patiënten met astma.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

Wanneer salmeterol en budesonide in combinatie via inhalatie werden toegediend, was de farmacokinetiek van elk bestanddeel gelijk aan de farmacokinetiek wanneer de werkzame bestanddelen apart werden toegediend. Er was geen sprake van farmacokinetische interactie tussen salmeterol en budesonide.

#### Zephyrus

De vaste-dosiscombinatie van budesonide 240 microgram en salmeterol 20 microgram is vergeleken in klinische farmacokinetische onderzoeken met respectievelijk Pulmicort Turbohaler (budesonide) 400 microgram en Serevent Diskus (salmeterol) 50 microgram.

Voor salmeterol was de maximale plasmaconcentratie iets hoger na toediening van de vaste combinatie. Voor budesonide waren de maximale plasmaconcentratie en de AUC vergelijkbaar na toediening van de vaste combinatie.

#### Budesonide

Geïnhaleerde budesonide wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. Na unieke toediening van twee geïnhaleerde doses van 200 mcg tweemaal daags, werd de budesonide piek-plasmaconcentratie van 290 pg/ml binnen 30 minuten na dosering bereikt. Budesonide vertoonde een lineaire stijging in AUC en C<sub>max</sub> met toenemende dosis na enkelvoudige dosering met geïnhaleerde budesonide.

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 90% en het distributievolume voor budesonide is 3 l/kg. Budesonide ondergaat een uitgebreide (ongeveer 90%) biotransformatie bij de eerste passage door de lever tot metabolieten met een lage glucocorticosteroidenactiviteit. De glucocorticosteroidenactiviteit van de voornaamste metabolieten, 6-βèthahydroxybudesonide en 16-alfahydroxyprednisolone, is minder dan 1% dan van budesonide.

Er zijn geen aanwijzingen voor een metabole interactie of verdringingsreactie tussen salmeterol en budesonide.

Budesonide wordt geëlimineerd via een metabolisme dat voornamelijk wordt gekatalyseerd door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden als zodanig of in geconjugeerde vorm in urine geëlimineerd. Er worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden ongewijzigde budesonide in urine aangetroffen. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) en de halfwaardetijd voor plasma-eliminatie na intraveneuze toediening bedraagt gemiddeld 4 uur.

#### Salmeterol

Salmeterol is lokaal in de long werkzaam. Daarnaast zijn er slechts beperkt gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van salmeterol vanwege de technische moeilijkheden om het werkzame bestanddeel in plasma te beoordelen, gezien de zeer lage plasmaconcentraties (ongeveer 200 pg/ml of minder) die worden bereikt na inhalatie.

Na unieke toediening van twee geïnhaleerde doses van 50 mcg tweemaal daags werd salmeterol binnen 10 tot 20 minuten in het plasma van vrijwilligers aangetroffen; de plasmaconcentraties waren erg laag met een piekconcentratie van 230 pg/ml. De eliminatie-halfwaardetijd bedroeg ongeveer 4,7 uur.

De farmacokinetiek van budesonide of salmeterol bij patiënten met nierfalen is onbekend. De blootstelling aan budesonide en salmeterol kan bij patiënten met een leveraandoening verhoogd zijn.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. De enige zorgen ten aanzien van de veiligheid voor menselijk gebruik op basis van dieronderzoek naar salmeterolxinafoaat en budesonide afzonderlijk toegediend, waren effecten die verband hielden met overmatige farmacologische acties.

#### Zepirus

De veiligheid van gelijktijdige toediening van salmeterol en budesonide werd beoordeeld bij ratten en honden.

De toxicologische bevindingen in deze onderzoeken met gelijktijdige toediening waren consistent met de bevindingen wanneer budesonide en salmeterol individueel werden toegediend.

De voor mensen relevante effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

#### Budesonide

Niet-klinische gegevens van onderzoeken op het gebied van chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit in het therapeutische dosisbereik duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Hoge doses glucocorticosteroiden, zoals budesonide, resulteerden in misvormingen, zoals een gespleten verhemelte en skeletmisvormingen. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat dergelijke effecten zullen optreden bij mensen na toediening in therapeutische doses.

#### Salmeterol

Uit reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek met salmeterolxinafoaat bleken geen effecten voor ratten. Bij konijnen werd een typische embryo-foetale  $\beta_2$ -agonisttoxiciteit (gespleten verhemelte, vroegtijdig openen van de oogleden, sternumfusie en gereduceerde ossificatiesnelheid van de frontale schedelbotten) gezien bij hoge blootstellingsniveaus (ongeveer 20 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen, gebaseerd op de vergelijking van de AUC's).

Tijdens lange termijnonderzoeken met salmeterolxinafoaat werden klasse gerelateerde benigne gladdespiertumoren geïnduceerd in het mesovarium van ratten en de uterus van muizen. Deze effecten zijn soortspecifiek zonder relevantie voor klinisch gebruik. Uit in-vitro- en in-vivoassays is gebleken dat salmeterolxinafoaat geen genotoxische potentie heeft.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## 6.1. Lijst van hulpstoffen

### Inhoud capsule

Lactosemonohydraat

Lactose

## 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3. Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

## 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

HDPE- fles met een droogmiddel, afgesloten met een polypropyleen schroefdop en met in elke verpakking 60 harde capsules en een plastic inhalator.

Inhalator voor één dosis: Romp en dop van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen.

De naalden en veren zijn gemaakt van roestvrij staal.

Een verpakking bevat 1, 2 of 3 flessen met 1 inhalator.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De in elke verpakking aanwezige inhalator moet worden gebruikt.

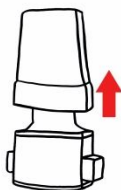
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De patiënt moet worden geïnstrueerd (zie de bijsluiter):

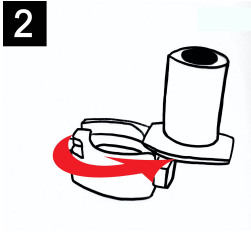
- de gebruiksinstructies in de bijsluiter die bij elke inhalator is verpakt, zorgvuldig door te lezen;
- krachtig en diep in te ademen via het mondstuk zodat er een optimale dosis aan de longen wordt toegediend;
- nooit via het mondstuk uit te ademen;
- na gebruik de dop op de Zephyrus inhalator te doen;
- na inhalatie van de voorgeschreven dosis de mond te spoelen met water om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren. Als er sprake is van orofaryngeale spruw, na inhalatie van de indien nodig-dosis de mond te spoelen met water.

Instructies voor hantering en gebruik

**1**



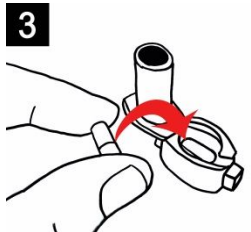
**1. Verwijder de dop.**



## 2. Open de inhalator:

Houd de basis van de inhalator stevig vast en draai het mondstuk linksom.

Hierdoor wordt de inhalator geopend.



## 3. Plaats de capsule:

Plaats de capsule in de laadkamer van de inhalator.

Plaats een capsule nooit direct in het mondstuk.



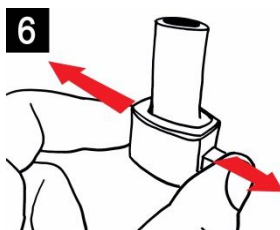
## 4. Sluit de inhalator:

Draai het mondstuk nu terug in de uitgangspositie.

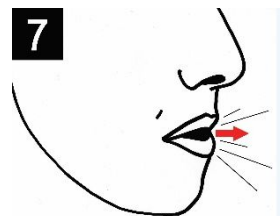


## 5. Doorboor de capsule:

- Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht.
- Doorboor de capsule door beide zijknoppen tegelijkertijd stevig in te drukken.
- Er klinkt een "klik" als de capsule wordt doorboord.
- Laat de zijknoppen helemaal los.



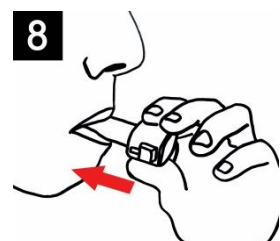
## 6. Laat de zijknoppen helemaal los.



## 7. Adem uit:

Adem helemaal uit alvorens het mondstuk in de mond te plaatsen.

**Blaas niet in het mondstuk.**



## 8. Inhaleer het geneesmiddel:

Ga als volgt te werk om het geneesmiddel diep in de luchtwegen te ademen:

- Houd de inhalator vast zoals afgebeeld. De zijknoppen moeten links en rechts zitten. Druk de zijknoppen niet in.
- Plaats het mondstuk in de mond en sluit de lippen stevig rondom het mondstuk.
- Adem snel en gelijkmatig zo diep mogelijk in.

**Opmerking:**

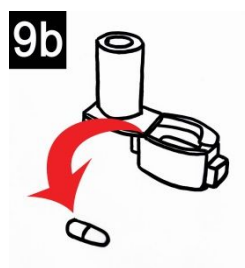
Tijdens het inademen via de inhalator, draait de capsule rond in de kamer en klinkt er een zoemend geluid. Wanneer het geneesmiddel in de longen worden ingeademd, geeft dit een zoete smaak.

**9. Houd de adem vast:**

Na het inhaleren van het geneesmiddel:

- Houd de adem ten minste 5-10 seconden, of zo lang als comfortabel mogelijk vast terwijl de inhalator uit de mond wordt genomen.
- Adem uit.

Controleer na gebruik of de inhalatie is gelukt. Open hiervoor de inhalator en controleer of er nog inhalatiepoeder in de capsule zit. Als er nog poeder in de capsule zit, moeten stappen 7 tot 9 worden herhaald.

Na inhalatie

Na het inhaleren van het geneesmiddel:

- Open het mondstuk opnieuw en verwijder de lege capsule door deze uit de capsulekamer te verwijderen. Gooi de lege capsule weg.
- Sluit de inhalator en plaats de dop terug.

Om het risico op een schimmelinfectie in de mond en keel te verkleinen, moet na gebruik van de inhalator de mond met water worden gespoeld of gegorgeld, of moeten de tanden worden gepeetst.

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

Laboratoires SMB S.A.  
Herdersliedstraat 26-28  
1080 Brussel  
Tel.: +32 2 4114828

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

Zephyrus 120 mcg/20 mcg inhalatiepoeder in harde capsules : BE479360

Zephyrus 240 mcg/20 mcg inhalatiepoeder in harde capsules : BE479377

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 18 juni 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

11/2024 – 12/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website FAGG:  
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>.