

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bufomix Easyhaler, 320 microgram/9 microgram per inhalatie, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

320 microgram budesonide/inhalatie, en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat/inhalatie.

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

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat 7600 microgram per afgegeven dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

Wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

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

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

Chronisch Obstructieve longziekte (COPD)

Bufomix Easyhaler is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoire volume in 1 seconde (FEV_1) <70% van de normaal voorspeld waarde (post-bronchodilator) en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige behandeling met bronchodilator (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Astma

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

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

Aanbevolen doses:

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

Jongeren (patiënten van 12 t/m 17 jaar): 1 inhalatie tweemaal daags.

De voorschrijver/zorgverlener dient de patiënt geregeld opnieuw te beoordelen om ervoor te zorgen dat steeds de optimale Bufomix Easyhaler-dosering wordt gebruikt. Zodra de astmasymptomen langdurig onder controle blijven bij gebruik van de laagst aanbevolen dosis, kan als volgende stap worden uitgeprobeerd of gebruik van alleen een inhalaticorticosteroïde afdoende is.

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

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

Kinderen (6 jaar en ouder): een lagere sterkte (80 microgram/4,5 microgram/inhalatie) is beschikbaar voor kinderen van 6 tot 11 jaar.

Kinderen jonger dan 6 jaar: het gebruik van Bufomix Easyhaler wordt niet aangeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar aangezien er weinig gegevens beschikbaar zijn.

Bufomix Easyhaler 320 microgram/9 microgram/inhalatie mag enkel als onderhoudstherapie worden gebruikt. Lagere sterktes zijn beschikbaar voor doseringen bij onderhouds- en noodtherapie (160 microgram/4,5 microgram/inhalatie en 80 microgram/4.5 microgram/inhalatie).

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

COPD

Aanbevolen doses:

Volwassenen: 1 inhalatie tweemaal daags.

Algemene informatie

Bijzondere patiëntenpopulaties:

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

Wijze van toediening

Bestemd voor inhalatie.

Aanwijzingen voor het juiste gebruik van Bufomix Easyhaler:

Bufomix Easyhaler is een ademgestuurde inhalator. Dit houdt in dat wanneer de patiënt door het mondstuk

inademt, het geneesmiddel samen met de ingeademde lucht naar de longen wordt gevoerd.

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

- goed de gebruiksaanwijzingen in de bijsluiter dient te lezen. De bijsluiter is bijgesloten in de verpakking van elke Bufomix Easyhaler;
- voorafgaand aan elke inhalatie de inhalator goed dient te schudden en een dosis dient vrij te maken;
- diep en krachtig door het mondstuk dient in te ademen, zodat de benodigde dosis volledig in de longen terechtkomt;
- nooit door het mondstuk mag uitademen, omdat er anders bij het volgende gebruik een te lage dosis zal worden afgegeven. Mocht per ongeluk toch door het mondstuk worden uitgeademd, dan dient de patiënt met het mondstuk op een tafel of op de handpalm te tikken zodat het poeder eruit valt, en vervolgens de toedieningsprocedure te herhalen;
- nooit meer dan één dosis mag vrijmaken zonder het inhalatiepoeder tussentijds te inhaleren. Mocht per ongeluk toch meer dan één dosis worden vrijgemaakt, dan dient de patiënt met het mondstuk op een tafel of op de handpalm te tikken zodat het poeder eruit valt, en vervolgens de toedieningsprocedure te herhalen;
- na gebruik altijd het stofkapje (en ook het beschermde omhulsel indien dat wordt gebruikt) terug dient te plaatsen, om te voorkomen dat er onbedoeld een dosis wordt vrijgemaakt (dit zou leiden tot over- of onderdosering bij het volgende gebruik);
- na het inhaleren van de onderhoudsdosis de mond dient te spoelen met water, om zo de kans op orofaryngeale candidiasis te minimaliseren. Als orofaryngeale candidiasis optreedt, moeten de patiënten ook hun mond spoelen met water na het nemen van de nodige inhalaties.
- het mondstuk regelmatig dient te reinigen met een droge doek. Bij het reinigen mag geen water worden gebruikt, aangezien het inhalatiepoeder gevoelig is voor vocht;
- de Bufomix Easyhaler dient te vervangen zodra de dosisteller op nul komt te staan, ook als er in de inhalator nog steeds poeder zichtbaar is.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangeraden wordt om bij beëindiging van de behandeling de dosis geleidelijk te verlagen en de behandeling niet abrupt te staken.

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

Patiënten dienen te worden aangeraden ten allen tijde hun noodinhalator bij de hand te houden

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

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

De behandeling met Bufomix Easyhaler mag niet begonnen worden tijdens een exacerbatie of tijdens significante verslechtering of acute verergering van astma.

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

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

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

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

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van 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.

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

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

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

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden, in het bijzonder bij gebruik van doses die de aanbevolen dosering overschrijden, kan bovendien leiden tot klinisch relevante bijniersuppressie. Daarom dient in stressvolle perioden, zoals bij ernstige infecties of het ondergaan van electieve chirurgie, extra corticosteroidengebruik in de vorm van systemische corticosteroiden te worden overwogen. Snelle verlaging van de steroïdedosis kan een acute bijniercrisis uitlokken. De tekenen en symptomen die kunnen optreden bij

een acute bijniercrisis zijn enigszins onduidelijk, maar kunnen onder meer bestaan uit anorexie, buikpijn, gewichtsafname, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

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

Bij het overschakelen van orale therapie op Bufomix Easyhaler wordt doorgaans een afname van de systemische steroïdale werking ervaren. Hierdoor kunnen allergie- of artritis-symptomen als rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn ontstaan. Voor deze klachten dient specifieke behandeling plaats te vinden. In zeldzame gevallen kunnen er symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden, waarbij een ontoereikende glucocorticosteroïdale werking dient te worden vermoed. Soms kan het dan nodig zijn om de dosis orale glucocorticosteroïden tijdelijk te verhogen.

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

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige CYP3A-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige behandeling niet vermeden kan worden, dient er een zo lang mogelijk interval te zitten tussen de toedieningsmomenten van de geneesmiddelen die interacties kunnen veroorzaken.

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

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

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

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

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

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de

klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

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

Bufomix Easyhaler bevat circa 8 mg lactose per inhalatie. Deze hoeveelheid levert normaal gesproken geen problemen op bij mensen met lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwit, en deze zouden allergische reacties kunnen veroorzaken.

Pediatrische patiënten

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

De kans is groot dat krachtige CYP3A-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, cobicistat en hiv-proteaseremmers) de plasmaconcentratie van budesonide aanmerkelijk verhogen, en gelijktijdig gebruik dient dan ook vermeden te worden. Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, dient er een zo lang mogelijk interval te zitten tussen het toedieningsmoment van de CYP3A-remmer en het toedieningsmoment van budesonide (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol, in een dosering van 200 mg eenmaal daags, bleek de plasmaconcentratie van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een eenmalige dosis van 3 mg) gemiddeld 6 keer zo hoog te worden. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, werd slechts een gemiddeld driemaal zo hoge plasmaconcentratie waargenomen. De verhoging van de plasmaconcentratie kan dus beperkt worden door de periode tussen de toedieningsmomenten te verlengen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over deze interactie bij inhalatie van hoge doses budesonide. Deze wijzen erop dat gelijktijdig gebruik van itraconazol, in een dosering van 200 mg eenmaal daags, en inhalatie van budesonide (een eenmalige dosis van 1000 µg) kan leiden tot een aanmerkelijk (gemiddeld viermaal) hogere plasmaconcentratie.

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

Farmacodynamische interacties

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

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

ventriculaire aritmieën vergroten.

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

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

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

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

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

Hypokaliëmie kan het resultaat zijn van een behandeling met een bèta₂-agonist en kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroiden en diuretica (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

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

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

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Bufomix Easyhaler worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten zijn in de melk kleine hoeveelheden formoterol aangetoond.

Bij vrouwen die borstvoeding geven dient het gebruik van Bufomix Easyhaler alleen te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor het kind overtreft.

Vruchtbaarheid

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

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

Bufomix Easyhaler heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel 1

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerking</u>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale candida-infecties, pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijk en later optredende overgevoelighedsreacties, bijv. exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botdichtheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Depressie, gedragsveranderingen (met name bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Verstoorde smaakwaarneming
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitations
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Aritmieën, bijv. atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddruckschommelingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Lichte keelirritatie, hoesten, dysfonie waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Bloeduitstortingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

Orofaryngeale candida-infecties zijn het gevolg van medicatieafzetting. De kans hierop wordt geminimaliseerd door de patiënt te adviseren na elke onderhoudsdosis de mond te spoelen met water. Orofaryngeale candida-infecties reageren doorgaans goed op lokale behandeling met een antimycoticum, zonder dat het gebruik van de inhalatiecorticosteroïde daarbij gestaakt hoeft te worden. Als orofaryngeale mondschimmel optreedt moeten de patiënten ook hun mond spoelen met water na de nodige inhalaties.

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

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

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroïden ondergaan wordt aangeraden om regelmatig de lichaamslengte te controleren (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering van formoterol zal waarschijnlijk resulteren in effecten die kenmerkend zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpaties. Bij opzichzelfstaande gevallen zijn de volgende symptomen gemeld: tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlenging van het QTc-interval, aritmie,

misselijkheid en braken. Ondersteunde en symptomatische behandeling kan zijn aangewezen. Toediening van een dosis van 90 microgram gedurende 3 uur bij patiënten met acute bronchiale obstructie leidde niet tot veiligheidsgerelateerde problemen.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Bufomix Easyhaler bevat formoterol en budesonide. Deze twee bestanddelen beschikken over een verschillend werkingsmechanisme en vertonen ten opzichte van elkaar additieve effecten voor wat betreft het verminderen van astma-exacerbaties. De werkingsmechanismen van respectievelijk beide stoffen worden hieronder besproken.

Budesonide

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

Formoterol

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

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

Er zijn een tweetal 12 weken durende onderzoeken verricht waarbij 265 kinderen van 6 t/m 11 jaar oud behandeld werden met een onderhoudsdosis budesonide/formoterol (tweemaal daags 2 inhalaties van 80 microgram/4,5 microgram per inhalatie) en een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist voor zo-nodig gebruik. Bij beide onderzoeken resulteerde deze behandeling in een betere longfunctie dan behandeling met uitsluitend budesonide in dezelfde dosering, en de combinatiebehandeling werd bovendien goed verdragen.

COPD

In twee 12 maanden durende studies bij patiënten met matige tot ernstige COPD werd het effect op de longfunctie en op het aantal exacerbaties (gedefinieerd als behandelingen met orale corticosteroïden en/of antibioticakuren en/of hospitalisaties) geëvalueerd. Het inclusiecriteria voor beide studies was een pre-bronchodilator FEV₁ < 50% van de normaal voorspelde waarde. De mediane post-bronchodilator FEV₁ bij inclusie in de studies was 42% van de normaal voorspelde waarde. Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals boven gedefinieerd) werd significant gereduceerd met budesonide/formoterol in vergelijking met een behandeling met formoterol alleen of placebo (gemiddeld 1,4 in vergelijking met 1,8 - 1,9 in de placebo/ formoterol groep). Het gemiddelde aantal dagen inname orale corticosteroïden per patiënt gedurende 12 maanden was enigszins lichtjes verminderd in de budesonide/ formoterol groep (7 - 8 dagen/patiënt/jaar tegenover respectievelijk 11 - 12 en 9 - 12 dagen in de placebo en formoterol groepen). Wat betreft veranderingen in longfunctie parameters zoals FEV₁, was budesonide/ formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

De farmacokinetische parameters voor de twee stoffen bleken na afzonderlijke toediening van budesonide en formoterol en na toediening van het combinatiepreparaat vergelijkbaar te zijn. Voor budesonide werd na toediening van het combinatiepreparaat wel een enigszins hogere AUC, een hogere absorptiesnelheid en een hogere piekplasmaconcentratie gevonden. Voor formoterol werd na toediening van het combinatiepreparaat een piekplasmaconcentratie gevonden die vergelijkbaar was met de piekplasmaconcentratie na afzonderlijke toediening. Budesonide wordt na inhalatie snel geabsorbeerd, en de piekplasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. Bij onderzoeken varieerde de gemiddelde hoeveelheid in de longen afgezette budesonide na inhalatie via de poederinhalator van 32% van de afgegeven dosis tot 44% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is circa 49% van de afgegeven dosis. Bij kinderen in de leeftijd van 6 t/m 16 jaar valt de medicatieafzetting in de longen binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen indien dezelfde dosering wordt gebruikt. Er is niet vastgesteld in welke plasmaconcentratie dit resulteert.

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

Distributie en biotransformatie

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

Het verdeelvolumen is ongeveer 4 l/kg voor formoterol, en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd via conjugatiereacties (er worden werkzame O-gedemethyleerde metabolieten en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze worden hoofdzakelijk beschouwd als niet-werkzame conjugaten). Budesonide ondergaat tijdens de eerste passage door de lever een zeer grote mate van biotransformatie (circa 90%), waarbij metabolieten met een lage glucocorticosteroïdale werking worden gevormd. De glucocorticosteroïdale werking van de voornaamste metabolieten, 6- β -hydroxybudesonide

en 16-alfa-hydroxyprednisolon, bedraagt minder dan 1% van de glucocorticosteroïdale werking van budesonide. Er zijn geen aanwijzingen gevonden die metabole interacties of verdringingsreacties tussen formoterol en budesonide doen vermoeden.

Eliminatie

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

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

De farmacokinetiek van budesonide of formoterol bij kinderen en patiënten met nierfalen is onbekend. Bij patiënten met een leveraandoening zou sprake kunnen zijn van verhoogde blootstelling aan budesonide en formoterol.

Lineariteit/non-lineariteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die is waargenomen bij dieronderzoek met budesonide en formoterol, als combinatiepreparaat of los van elkaar toegediend, betrof effecten die verband houden met overmatige farmacologische activiteit.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (dat melkeiwit bevat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

In de ongeopende verkoopverpakking: 2 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

Bufomix Easyhaler 320/9 microgram per inhalatie, inhalatiepoeder:

60 doses

60 doses + beschermhuls

120 doses (2 x 60 doses)

180 doses (3 x 60 doses)

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

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

BE457173

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2014

Datum van laatste verlenging: 05 december 2019

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

07/2024