

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Busalair 120 microgram/20 microgram:
Elke harde capsule bevat 150 microgram budesonide en 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat).

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

Busalair 240 microgram/20 microgram:
Elke harde capsule bevat 300 microgram budesonide en 25 microgram salmeterol (als salmeterolxinafoaat).

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Busalair 120 microgram/20 microgram:
Elke harde capsule bevat 24,5 mg lactose.

Busalair 240 microgram/20 microgram:
Elke harde capsule bevat 24,35 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsules.

Busalair 120 microgram/20 microgram:
Doorzichtige, kleurloze capsules van 15,9 mm met zwarte opdruk "B120 S20" die een wit poeder bevatten.

Busalair 240 microgram/20 microgram:
Doorzichtige, kleurloze capsules van 15,9 mm met zwarte opdruk "B240 S20" en één ring die een wit poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Busalair is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als onderhoudsbehandeling van astma, indien het gebruik van een combinatiepreparaat (geïnhaleerde corticosteroïd en langwerkende β_2 -agonist) geschikt wordt bevonden:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met geïnhaleerde corticosteroïden en 'indien nodig' geïnhaleerde kortwerkende β_2 -agonisten;

of

- bij patiënten die reeds adequaat onder controle zijn met zowel geïnhaleerde corticosteroïden als langwerkende β_2 -agonisten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten er bewust van zijn dat dit geneesmiddel dagelijks moet worden ingenomen voor een optimaal resultaat, ook wanneer klachtenvrij.

Busalair is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van de verschillende werkzame stoffen van Busalair 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 β_2 -adrenoceptoragonisten en/of corticosteroïden door middel van een aparte inhalator worden voorgeschreven.

Patiënten moeten regelmatig door een arts worden beoordeeld, zodat de sterkte van Busalair 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 titrering van de dosis noodzakelijk is, moet een ander oraal geïnhaleerd geneesmiddel worden voorgeschreven.

Patiënten moeten Busalair in de 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 Busalair 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 Busalair ongeveer gelijk is aan respectievelijk 100 microgram en 200 microgram fluticasonpropionaat, en de salmeterol 20 microgram-inhoud in Busalair 120 mcg/20 mcg of Busalair 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 Busalair 120 microgram/20 microgram tweemaal daags, of één inhalatie Busalair 240 microgram/20 microgram tweemaal daags.

Patiënten moeten worden geadviseerd dat zij te allen tijde hun aparte, snelwerkende bronchodilator bij zich moeten hebben voor noodgevallen.

Een kortdurende behandeling met Busalair kan overwogen worden als initiële onderhoudsbehandeling bij 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 deze 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 Busalair 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 wanneer een of twee van de criteria voor ‘ernst’ ontbreken. Over het algemeen blijft de behandeling met geïnhaleerde corticosteroïden de eerstelijnsbehandeling voor het merendeel van de patiënten. Busalair is niet bedoeld als initiële behandeling van milde astma. Busalair 120 microgram/20 microgram is onvoldoende voor volwassenen met ernstige astma; geadviseerd wordt de juiste dosering geïnhaleerd corticosteroïd vast te stellen voordat een vaste combinatie kan worden gebruikt voor patiënten met ernstige astma.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥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 Busalair bij deze patiënten.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Busalair 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

Zowel de noodzaak voor als 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 Busalair 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

Busalair is uitsluitend bedoeld voor inhalatie.

Busalair capsules mogen niet worden ingeslikt.

Busalair capsules met inhalatiepoeder mogen uitsluitend worden gebruikt met de inhalator die in de verpakking van Busalair 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 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 Busalair 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.

Busalair is niet bedoeld voor de initiële behandeling van astma zolang er geen noodzaak voor een passende dosering corticosteroiden is vastgesteld. Patiënten mogen niet starten met Busalair 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 Busalair geleidelijk aan te verlagen. Het is belangrijk patiënten die zijn overgeschakeld regelmatig te beoordelen. De laagste effectieve dosis Busalair moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

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

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

Een behandeling met Busalair, 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 Busalair onmiddellijk worden gestaakt, moet de patiënt worden beoordeeld en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende, geïnhaleerde bronchodilator en moet direct worden behandeld.

Astma die niet onder controle is

Een toenemend gebruik van een aparte kortwerkende bronchodilator 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 corticosteroiden, of uit te breiden met een systemische anti-inflammatoire behandeling, zoals een kuur orale corticosteroiden, 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 corticosteroiden systemische effecten optreden, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. Waarschijnlijk zullen deze effecten veel minder vaak optreden dan na het gebruik van orale corticosteroiden. 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 geïnhaled budesonide bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (afgemeten dosis), wat overeenkomt met Busalair 240 microgram/20 microgram tweemaal daags, zijn geen significante effecten op de botmineraaldichtheid gebleken. Er is geen informatie beschikbaar over het effect van Busalair 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 Busalair. Tijdens het overschakelen van een orale behandeling naar Busalair zal normaal gesproken een lagere systemische steroïdwerking worden ervaren, welke kan resulteren in allergische of artritis klachten, 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 geïnhalerde 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 geïnhalerde 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 corticosteroidondersteuning 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, insulten, hypotensie en hypoglykemie.

In zeldzame gevallen kan salmeterol aritmieën veroorzaken als supraventriculaire tachycardie, extrasystole en atriumfibrilleren. Busalair moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met thyreotoxiose, 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 overlijden 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 verzocht de behandeling voort te zetten, maar wel medisch advies in te winnen, als de astmaklachten niet onder controle kunnen worden gebracht of verergeren tijdens het gebruik van Busalair.

Er is zeer zelden melding gemaakt van een stijging van de bloedglucoseconcentratie (zie rubriek 4.8). 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.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is voor Busalair geen onderzoek naar interacties uitgevoerd, maar hierna volgt de informatie die beschikbaar is over de individuele werkzame stoffen (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.

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

Bètablokkers kunnen het effect van salmeterol verzwakken of antagoneren. Het gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers moet worden vermeden, tenzij er dringende redenen zijn voor dergelijk gebruik.

Een behandeling met een β_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 β_2 -agonist kunnen verergeren. Voorzichtigheid is met name geboden bij instabiele astma met een variabel gebruik van nood-bronchodilatoren, 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 β_2 -sympathomimetica beïnvloeden.

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

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

Busalair

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van Busalair 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 Busalair waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt verkregen, worden gebruikt. Voor toediening van Busalair tijdens een zwangerschap moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus. Busalair 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 Busalair 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

Busalair 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 Busalair. Van deze patiënten werden er 301 behandeld met Busalair 120 microgram/20 microgram en 553 met Busalair 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 $\geq 1/100$, $< 1/10$ patiënten.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

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

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie*	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Blastomycose
	Vaak	Bronchitis, candidiasis, orale candidiasis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Toegenomen eetlust
	Vaak	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Soms	Neurose, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Tremor
	Zeer vaak	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Vaak	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dysfonie
	Soms	Farolaryngeale pijn, irritatie van de keel
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Droge mond
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie, spierspasmen, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 stoffen van de vaste dosiscombinatie

Aangezien Busalair zowel budesonide als salmeterol bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen dat voor deze stoffen wordt gemeld, optreden. Hieronder worden de bijwerkingen gemeld

geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die budesonide of salmeterol bevatten, zoals gebleken uit de beschikbare klinische onderzoeken en postmarketingervaringen. Deze bijwerkingen kunnen mogelijk optreden met Busalair. De frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie uit de samenvatting van de productkenmerken van budesonide en salmeterol beschikbaar binnen de Europese Unie.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Pneumonie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties met de volgende manifestaties: Cutane overgevoeligheidsreacties, huiduitslag, urticaria, pruritus, dermatitis, erytheem, angio-oedeem (voornamelijk gezichtsoedeem 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
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Psychomotorische hyperactiviteit, onrust, depressie, agressie, gedragsveranderingen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid, agitatie, rusteloosheid, nervositeit, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract, glaucoom
Hartaandoeningen	Zelden	Hartaritmieën: atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris. Verlenging van het QTc-interval
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Heesheid, sinusitis, hoesten, irritatie van de keel
	Zelden	Bronchospasme
	Zeer zelden	Paradoxaal bronchospasme (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Slikproblemen
	Soms	Misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Kneuzingen
	Soms	Bloeduitstorting in de huid, huiduitslag, urticaria, pruritus, dermatitis, erytheem en angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Traumatische fracturen, spierkrampen

Vanwege de budesonide-ingrediënt 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 Busalair kunnen ernstige astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties ontstaan (zie rubriek 4.4).

Een behandeling met β_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.

Melden 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

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

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 systemische 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 stoffen gebruikt welke met voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij patiënten met bronchospasme in de voorgeschiedenis.

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

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

Busalair bevat salmeterol en budesonide, welke verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten vertonen voor wat betreft het reduceren van astmasymptomen. Hieronder worden de specifieke eigenschappen van elk van de twee stoffen 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) β_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 β_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 corticosteroïd.

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 parallele 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, FEV₁ 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	Busalair 120/20 mcg BID (A)		Busalair 240/20 mcg BID (B)		Pulmicort Turbohaler 400 mcg BID (C)		P _{A/B} #	P _{A/C} #	P _{B/C} #
	N	gemiddelde±SE	N	gemiddelde±SE	N	gemiddelde±SE			
Week 2 en baseline	125	35,1±4,12	124	32,5±4,22	122	8,5±2,88	0,534	<0,001	<0,001
Week 4 en baseline	125	44,2±4,80	121	41,3±5,24	118	14,9±3,62	0,536	<0,001	<0,001
Week 8 en baseline	124	51,1±5,39	119	45,8±5,92	117	15,0±4,31	0,321	<0,001	<0,001
Week 12 en baseline	122	54,4±6,00	118	51,4±5,62	115	15,6±4,47	0,522	<0,001	<0,001

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 Busalair 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 Busalair 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 elke stof gelijk aan de farmacokinetiek wanneer de werkzame stoffen apart werden toegediend. Er was geen sprake van farmacokinetische interactie tussen salmeterol en budesonide.

Busalair

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_{max} 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 glucocorticosteroïdenactiviteit. De glucocorticosteroïdenactiviteit van de voornaamste metabolieten, 6-bètahydroxybudesonide 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 de werkzame stof 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.

Busalair

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 bij ratten. Bij konijnen werd een typische embryo-foetale β_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-vivo* assays is gebleken dat salmeterolxinafoaat geen genotoxische potentie heeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Lactosemonohydraat

Watervrij 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 goed 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-butadieen-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylonitril-butadieen-styreen. De naalden en veren zijn gemaakt van roestvrij staal.

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

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

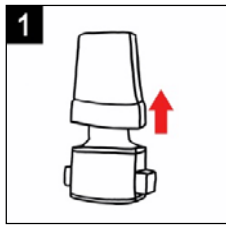
De in elke verpakking aanwezige inhalator moet worden gebruikt.

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

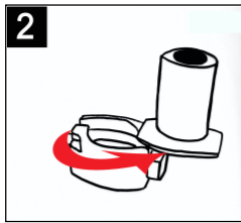
De patiënt moet worden geïnstrueerd (zie de bijsluiter):

- 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 Busalair 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, moet de patiënt de mond spoelen met water na de inhalatie(s).

Instructies voor hantering en gebruik



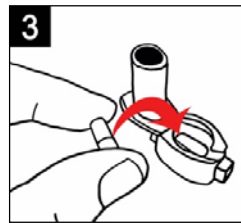
1. Verwijder de dop.



2. Open de inhalator:

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

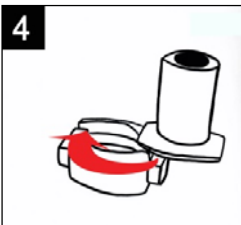
Hierdoor wordt de inhalator geopend.



3. Plaats de capsule:

Plaats de capsule in de laadkamer van de inhalator.

Plaats een capsule nooit direct in het mondstuk.



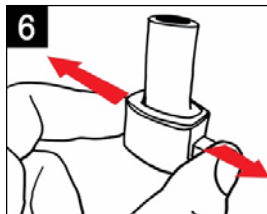
4. Sluit de inhalator:

Draai het mondstuk nu terug in de oorspronkelijke positie.

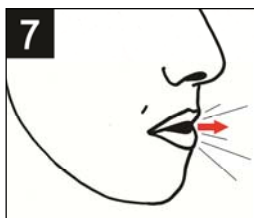


5. Doorboor de capsule:

- 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.

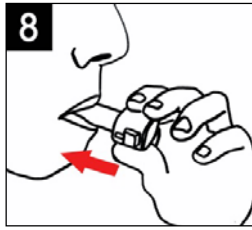


7. Adem uit:

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.

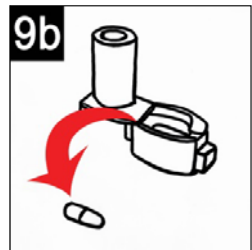


9. Houd de adem vast:

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 gepoetst.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Brussel
België
Tel.: +32 2 4114828
Fax: +32 2 4112828
info@smb.be

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

Busalair 120 microgram/20 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules RVG 115690
Busalair 240 microgram/20 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules RVG 115691

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>

