

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BiResp Spiromax 160 microgram/4,5 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 160 microgram budesonide en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke dosis bevat ongeveer 5 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

BiResp Spiromax is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder), waar het gebruik van een combinatie (inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β_2 -adrenoceptoragonist) wenselijk is:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en geïnhaleerde kortwerkende β_2 -adrenerge agonisten als verlichting van acute klachten

of

- bij patiënten die al voldoende onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroiden als langwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten.

COPD

BiResp Spiromax is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) van < 70% van de voorspelde normaalwaarde (na luchtwegverwijder) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties die significante symptomen hebben ondanks regelmatige behandeling met langwerkende luchtwegverwijders.

4.2 Dosering en wijze van toediening:

Dosering

Astma

BiResp Spiromax is niet bedoeld als initiële behandeling van astma.

BiResp Spiromax is niet geschikt als behandeling voor volwassen of adolescente patiënten met een lichte vorm van astma.

De dosering van BiResp Spiromax is individueel en moet aan de ernst van de ziekte worden aangepast. Dit moet niet alleen worden overwogen als met de behandeling met een combinatie van geneesmiddelen wordt gestart maar ook als de onderhoudsdosis wordt aangepast. Als een individuele patiënt een combinatie van doseringen moet hebben die anders is dan die beschikbaar zijn in de combinatie-inhalator, moeten passende doseringen β_2 -adrenoceptoragonisten en/of corticosteroiden in individuele inhalatoren worden voorgeschreven.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn gebracht, kan worden overwogen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verminderen. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door hun voorschrijvende arts/zorgverlener, zodat de dosis BiResp Spiromax optimaal blijft. De dosis dient te worden afgebouwd naar de laagste dosis waarbij de symptomen op effectieve wijze onder controle worden gehouden.

Als het wenselijk is om naar een lagere sterkte omlaag te titreren dan in BiResp Spiromax beschikbaar is, is het noodzakelijk om over te gaan naar een alternatieve combinatie met een vaste dosis budesonide en formoterolfumaraat met een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroid. Wanneer de symptomen op de lange termijn onder controle zijn gebracht met de laagste aanbevolen dosis, kan de volgende stap een test met alleen een inhalatiecorticosteroid inhouden.

Voor BiResp Spiromax zijn er twee behandelingswijzen:

BiResp Spiromax onderhoudsbehandeling: BiResp Spiromax wordt gebruikt als een normale onderhoudsbehandeling met een afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder als 'reliever'-behandeling.

BiResp Spiromax onderhouds- en 'reliever'-behandeling: BiResp Spiromax wordt gebruikt als een normale onderhoudsbehandeling en als 'reliever'-behandeling ter verlichting van acute benauwdheidsklachten.

BiResp Spiromax onderhoudsbehandeling

Patiënten dient te worden aangeraden om altijd hun afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder ter verlichting van acute benauwdheidsklachten in geval van nood bij zich te hebben.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder): 1-2 inhalaties tweemaal daags. Sommige patiënten kunnen tot een maximum van 4 inhalaties tweemaal daags nodig hebben.

Adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder): 1-2 inhalaties tweemaal daags.

In de gangbare praktijk, wanneer de symptomen onder controle worden gebracht met de tweemaaldaagse behandeling, kan de titratie naar de laagste effectieve dosis inhouden dat BiResp Spiromax eenmaal daags wordt gegeven, wanneer naar mening van de voorschrijvende arts een langwerkende luchtwegverwijder in combinatie met een inhalatiecorticosteroid noodzakelijk zou zijn om de astma onder controle te houden.

Toenemend gebruik van een afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder betekent een verslechtering van de onderliggende aandoening en rechtvaardigt een herbeoordeling van de behandeling van astma.

BiResp Spiromax onderhouds- en 'reliever'-behandeling

Patiënten gebruiken BiResp Spiromax als dagelijkse onderhoudsdosis en waar nodig ter verlichting van symptomen. Patiënten moet worden aangeraden om altijd BiResp Spiromax bij zich te hebben ter verlichting van acute benauwdheidsklachten.

Voor patiënten die BiResp Spiromax ter verlichting gebruiken, dient preventief gebruik van BiResp Spiromax voor door allergenen of inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie te worden besproken door arts en patiënt; bij het aanbevolen gebruik dient rekening te worden gehouden met de frequentie van behoefte. In geval van frequente behoefte aan luchtwegverwijding zonder overeenkomende behoefte aan een verhoogde dosis inhalatiecorticosteroiden, dient een ander middel ter verlichting te worden gebruikt.

BiResp Spiromax onderhouds- en 'reliever'-behandeling dient met name te worden overwogen bij patiënten met:

- onvoldoende astmacontrole en regelmatig gebruik van een inhalator ter verlichting.
- astmaexacerbaties in het verleden die medisch ingrijpen vereisen

Nauwlettend toezicht op dosisgerelateerde bijwerkingen is nodig bij patiënten die regelmatig een hoog aantal BiResp Spiromax-inhalaties ter verlichting van acute klachten nemen.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder): De aanbevolen onderhoudsdosering is 2 inhalaties per dag, toegediend als een enkele inhalatie in de ochtend en avond of als 2 inhalaties in ofwel ochtend of avond. Bij sommige patiënten kan een onderhoudsdosering van 2 inhalaties tweemaal daags gewenst zijn. Patiënten dienen, indien nodig, 1 extra inhalatie te gebruiken ter verlichting van acute symptomen. Als de symptomen na een paar minuten nog aanhouden, dient een extra inhalatie te worden genomen. Er mogen niet meer dan 6 inhalaties worden gebruikt per keer.

Een totale dagelijkse dosis van meer dan 8 inhalaties is normaal gesproken niet nodig. Er kan echter gedurende een beperkte tijd een totale dagelijkse dosis van maximaal 12 inhalaties worden gebruikt. Patiënten die meer dan 8 inhalaties per dag gebruiken wordt sterk aangeraden om medisch advies in te winnen. Ze dienen opnieuw te worden geëvalueerd en hun onderhoudsbehandeling dient te worden heroverwogen.

COPD

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder): 2 inhalaties tweemaal daags

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen speciale dosering nodig bij ouderen.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het gebruik van een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Omdat budesonide en formoterol hoofdzakelijk door het levermetabolisme worden uitgescheiden, kan er een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige levercirrose.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BiResp Spiromax bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen tot 12 jaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie.

Spiromax is een door de adem geactiveerde, inspiratoire luchtstroom-gedreven inhalator. Dit betekent dat de werkzame stoffen in de luchtwegen worden afgegeven als de patiënt door het mondstuk inademt. Matig-ernstig en ernstig astmatische patiënten bleken in staat om voldoende inademingssnelheid te genereren zodat Spiromax de therapeutische dosis kon afgeven (zie rubriek 5.1).

BiResp Spiromax dient op de juiste wijze te worden gebruikt voor een doeltreffende behandeling. Patiënten dient daarom te worden aangeraden de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksinstructies in de bijsluiter op te volgen.

Het gebruik van BiResp Spiromax bestaat uit drie stappen die hieronder zijn beschreven: openen, inademen en sluiten.

Openen: Houd de Spiromax vast met dop van het mondstuk aan de onderkant en open het dopje van het mondstuk door het naar beneden te vouwen tot het helemaal open is en u één klik hoort.

Inademen: Plaats het mondstuk tussen de tanden met de lippen gesloten rond het mondstuk, bijt niet op het mondstuk van de inhalator. Haal krachtig en diep adem door het mondstuk. Haal de Spiromax uit de mond en houd gedurende 10 seconden of zo lang als comfortabel is voor de patiënten de adem in.

Sluiten: Langzaam uitademen en sluit het dopje over het mondstuk.

Het is ook belangrijk om patiënten aan te raden de inhalator voor het gebruik niet te schudden, niet door de Spiromax uit te ademen, en de luchtgaatjes niet te blokkeren als ze zich klaarmaken voor de stap 'inademen'.

Patiënten dient ook te worden aangeraden om na het inhaleren hun mond met water te spoelen (zie rubriek 4.4).

De patiënt kan bij gebruik van de BiResp Spiromax iets proeven als gevolg van de hulpstof lactose.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies

Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door hun voorschrijvende arts/zorgverlener zodat de dosis BiResp Spiromax optimaal blijft. De dosis dient te worden getitreerd naar de laagste dosis waarbij de symptomen op effectieve wijze onder controle worden gehouden. Zodra de astmasymptomen onder controle zijn gebracht, kan worden overwogen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verlagen. Wanneer het wenselijk is om naar een lagere concentratie omlaag te titreren dan in de BiResp Spiromax beschikbaar is, moet men overschakelen naar een alternatieve combinatie met een vaste dosis budesonide en formoterolfumaraat die een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroïd bevat.

Regelmatige controle van de patiënt tijdens het verminderen van de behandeling is belangrijk.

Patiënten dient te worden aangeraden om hun inhalator met 'reliever'-medicatie altijd bij zich te hebben, ofwel BiResp Spiromax (voor patiënten met astma die BiResp Spiromax als onderhouds- en 'reliever'-behandeling gebruiken) of een afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder (voor patiënten die BiResp Spiromax alleen als onderhoudsbehandeling gebruiken).

Het wordt aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen als de behandeling wordt gestaakt en niet abrupt met de behandeling te stoppen. Volledig stoppen met inhalatiecorticosteroiden dient niet te worden overwogen, tenzij het tijdelijk nodig is om de diagnose astma te bevestigen.

Patiënten dienen er aan herinnerd te worden om hun BiResp Spiromax onderhoudsdosering volgens voorschrift te gebruiken, zelfs als er geen symptomen zijn. Het profylactische gebruik van BiResp Spiromax, bijv. vóór inspanning, is niet onderzocht. De 'reliever'-inhalaties van BiResp Spiromax dienen ter verlichting van acute symptomen te worden genomen, maar zijn niet bestemd voor regelmatig profylactisch gebruik, bijv. vóór inspanning. In geval van frequente behoefte aan luchtwegverwijding zonder overeenkomende behoefte aan een verhoogde dosis inhalatiecorticosteroiden, dient een ander middel ter verlichting te worden gebruikt.

Verergering van de ziekte

Er kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden tijdens de behandeling met BiResp Spiromax. Patiënten wordt geadviseerd om met de behandeling door te gaan, maar zij dienen medische hulp in te roepen als de symptomen van astma niet onder controle worden gebracht of erger worden na het starten met BiResp Spiromax.

Als patiënten de dosis niet effectief vinden, of de hoogste aanbevolen dosis BiResp Spiromax overschrijden, dient medische hulp te worden gezocht (zie rubriek 4.2). Een plotselinge en progressieve achteruitgang van de controle van de astma of COPD kan levensbedreigend zijn en vraagt om onmiddellijke medische interventie. In deze situatie moet rekening worden gehouden met de noodzaak voor verdere behandeling met corticosteroiden, bijv. een kuur met orale corticosteroiden of behandeling met antibiotica bij een infectie.

Patiënten dienen niet met BiResp Spiromax te beginnen tijdens een exacerbatie, of tijdens een significante verslechtering of acute achteruitgang van de astma.

Systemische effecten

Systemische effecten kunnen bij elk inhalatiecorticosteroid optreden, vooral bij hoge doses die voor langere perioden zijn voorgeschreven. Deze effecten komen veel minder vaak voor bij inhalatiebehandeling dan bij orale corticosteroiden.

Mogelijke systemische effecten zijn onder meer syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar, afname in botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak, een scala aan psychische of gedragsstoornissen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

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.

Effecten op botdichtheid

Mogelijke effecten op botdichtheid moeten worden overwogen, vooral bij patiënten die gedurende langere perioden hoge doses gebruiken die co-existente risicofactoren voor osteoporose hebben.

Langetermijnonderzoek met geïnhaleerde budesonide bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (afgemeten dosis) toonde geen significant effect op de botmineraaldichtheid. Er is geen informatie beschikbaar over het effect van een vaste-dosiscombinatie budesonide/formoterolfumaraatdihydraat bij hogere doses.

Bijnierfunctie

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of geïnhaleerde budesonide mag niet abrupt worden gestopt.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, met name hoger dan de aanbevolen dosering, kan ook klinisch significante bijniersuppressie tot gevolg hebben. Daarom moeten er extra systemische corticosteroïden worden overwogen tijdens perioden van stress zoals ernstige infecties of electieve ingrepen. Een snelle vermindering in de dosis steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Klachten en verschijnselen die bij een acute bijniercrisis worden waargenomen kunnen vaag zijn, maar zijn onder meer anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Paradoxe bronchospasmen

Paradoxe bronchospasmen kunnen na toediening optreden, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling ('wheezing') en kortademigheid. Als de patiënt last krijgt van paradoxale bronchospasmen moet de behandeling met BiResp Spiromax onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden geëvalueerd en er moet eventueel een alternatieve behandeling worden gestart. Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende inhalatieluchtwegverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Overschakelen van orale behandeling

Als er een reden is om te denken dat de bijnierfunctie is verminderd als gevolg van een eerdere systemische behandeling met steroïden, is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld naar een behandeling met een vaste-dosiscombinatie met budesonide/formoterolfumaraat.

De voordelen van behandeling met geïnhaleerde budesonide zou normaal gesproken de behoefte aan orale steroïden minimaliseren, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen geruime tijd het risico lopen op een verstoorde bijnierreserve. Na het stopzetten van de orale behandeling met steroïden kan het herstel een aanzienlijke tijd in beslag nemen en daarom lopen patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden geruime tijd het risico op een verminderde bijnierfunctie. In zulke situaties dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) regelmatig te worden gecontroleerd.

Tijdens het overschakelen van een orale behandeling naar een behandeling met een vaste-dosiscombinatie budesonide/formoterolfumaraat wordt meestal een kleinere systemische steroïdenwerking waargenomen die het verschijnen van allergische of artritisymptomen zoals rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn tot gevolg kan hebben. Specifieke behandelingen dienen voor deze aandoeningen te worden gestart. Er moet een algemeen effect van onvoldoende glucocorticosteroïden worden vermoed als, in zeldzame gevallen, symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de orale dosis glucocorticosteroïden soms noodzakelijk.

Orale infecties

Om het risico op orofaryngeale candidiasis te verminderen, moet de patiënt worden geïnstrueerd om na het inhaleren van de dosis de mond met water te spoelen. Bij het optreden van orofaryngeale spruw moeten patiënten ook hun mond spoelen na de extra inhalaties (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden krijgen. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden geëvalueerd met het doel de dosis van de inhalatiecorticosteroiden indien mogelijk te verlagen tot de laagste dosis waarmee een effectieve controle van astma wordt onderhouden. De voordelen van de corticosteroidtherapie en de mogelijke risico's van verminderde groei moeten zorgvuldig worden afgewogen. Bovendien moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een pediatriesch luchtwegspecialist.

Beperkte gegevens van langetermijnonderzoeken wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerde budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun volwassen doellengte zullen bereiken. Er is echter een kleine, maar voorbijgaande aanvankelijke vermindering in groei (ongeveer 1 cm) waargenomen. Dit gebeurt meestal in het eerste jaar van de behandeling.

Patiënten met COPD

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over de BiResp Spiromax bij COPD-patiënten met een pre-bronchodilator- $FEV_1 > 50\%$ voorspelde normaalwaarde en een post-bronchodilator $FEV_1 < 70\%$ voorspelde normaalwaarde (zie rubriek 5.1).

Pneumonie

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroiden 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 corticosteroidproducten 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.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen toedieningen van de interagerende geneesmiddelen zo groot mogelijk zijn. Bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers gebruiken wordt een vaste-dosiscombinatie van budesonide/formoterolfumaraat niet aanbevolen.

Waarschuwing bij speciale aandoeningen

Een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat moet zeer terughoudend worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachyritmieën of ernstig hartfalen.

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

De noodzaak voor, en de dosis van, inhalatiecorticosteroïden dient bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmel- en virale infecties in de luchtwegen opnieuw te worden geëvalueerd.

Bij patiënten met diabetes moet extra controle van de bloedsuikerspiegel worden overwogen.

β_2 -adrenoceptoragonisten

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten. Gelijktijdige behandeling van β_2 -adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren of een hypokaliëmisches effect kunnen versterken, bijv. xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisches effect van de β_2 -adrenoceptoragonist.

Behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan een toename in de bloedconcentratie van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen tot gevolg hebben.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij instabiel astma met variabel gebruik van snelwerkende luchtwegverwijders, bij acute ernstige astma omdat het daarmee verbonden risico verhoogd kan worden door hypoxie en bij andere aandoeningen waarbij de kans op hypokaliëmie is verhoogd. Het wordt aanbevolen om in deze situaties de kaliumspiegel in het serum te controleren.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Sterke remmers van CYP3A4 (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en HIV-proteaseremmers) doen waarschijnlijk de plasmaconcentraties van budesonide aanzienlijk toenemen en gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen de toedieningen van de remmer en budesonide zo groot mogelijk zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers gebruiken, is een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat onderhouds- en 'reliever'-behandeling niet aanbevolen.

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol 200 mg eenmaal daags deed de plasmaconcentratie van gelijktijdig oraal toegediend budesonide (een enkele dosis 3 mg) gemiddeld zesvoudig toenemen. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend nam de gemiddelde concentratie slechts drie keer toe. Dit toont aan dat de scheiding van het tijdstip van toedienen de toename van de plasmaconcentraties kan verminderen. Beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaleerde budesonide geeft aan dat er een duidelijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerde budesonide (een enkele dosis van 1000 microgram).

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 afzwakken of remmen. Een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat moet daarom niet tegelijkertijd met bètablokkers (waaronder oogdruppels) worden gegeven, tenzij er dwingende redenen zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico van ventriculaire aritmieën verhogen.

Bovendien kunnen L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van β_2 -sympaticomimetica verslechteren.

Door gelijktijdige behandeling met MAO-remmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine kunnen hypertensieve reacties versneld worden.

Er is een toegenomen risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen ontvangen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen en anticholinerge geneesmiddelen kan een potentieel additief bronchodilerend effect hebben.

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

Er is geen interactie tussen budesonide en formoterol en andere geneesmiddelen die voor de behandeling van astma worden gebruikt waargenomen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat of de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. Gegevens van een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten duiden niet op een extra effect van de combinatie.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In reproductieonderzoeken bij dieren heeft formoterol bij zeer hoge systemische blootstelling geleid tot bijwerkingen (zie rubriek 5.3).

Gegevens van ongeveer 2000 blootgestelde zwangerschappen toonde geen verhoogd teratogeen risico in verband met het gebruik van geïnhaleerde budesonide. In dieronderzoeken hebben glucocorticosteroïden aanleiding gegeven tot misvormingen (zie rubriek 5.3). Dit is gezien de aanbevolen doseringen waarschijnlijk niet relevant voor mensen.

Dieronderzoeken hebben ook een mogelijk verband aangetoond tussen te veel prenatale glucocorticoiden en een toegenomen risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekte bij volwassenen en permanente veranderingen in glucocorticoidreceptordichtheid, neurotransmitterturnover en gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene dosisbereik.

Tijdens de zwangerschap mag een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat alleen worden gebruikt als de voordelen tegen de mogelijke risico's

opwegen. De laagste doeltreffende dosis budesonide die nodig is om de astma voldoende onder controle te houden dient te worden gebruikt.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er worden bij therapeutische doses echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn bij ratten kleine hoeveelheden formoterol in de moedermelk ontdekt. Het toedienen van een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat aan vrouwen die borstvoeding geven dient alleen te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Omdat BiResp zowel budesonide als formoterol bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen optreden als voor deze stoffen is gemeld. Er is geen toename in het aantal bijwerkingen gemeld na het gelijktijdig toedienen van de twee bestanddelen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van de behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten, zoals tremor en hartkloppingen. Deze zijn licht van aard en verdwijnen meestal binnen een paar dagen na de behandeling. In een 3 jaar durend klinisch onderzoek met budesonide voor COPD kwamen blauwe plekken en longontsteking voor met respectievelijk een frequentie van 10% en 6%, vergeleken met 4% en 3% in de placebogroep (respectievelijk $p < 0,001$ en $p < 0,01$).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met budesonide of formoterol staan hieronder vermeld en beschreven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|--|-------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Vaak | Candida-infecties in de orofarynx, pneumonie (bij COPD-patiënten) |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, bijv. exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie |
| Endocriene aandoeningen | Zeer zelden | Syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botmineraaldichtheid |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zelden | Hypokaliëmie |
| | Zeer zelden | Hyperglykemie |
| Psychische stoornissen | Soms | Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen |

| | | |
|---|-------------|--|
| | Zeer zelden | Depressie, gedragsveranderingen (vooral bij kinderen) |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn, tremor |
| | Soms | Duizeligheid |
| | Zeer zelden | Smaakveranderingen |
| Oogaandoeningen | Zeer zelden | Cataract en glaucoom |
| | Soms | Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) |
| Hartaandoeningen | Vaak | Hartkloppingen |
| | Soms | Tachycardie |
| | Zelden | Hartritmestoornissen, bijv. atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen |
| | Zeer zelden | Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval |
| Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | Veranderingen in bloeddruk |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Lichte irritatie in de keel, hoesten, dysfonie, waaronder heesheid |
| | Zelden | Bronchospasme |
| | Zeer zelden | Paradoxale bronchospasmen |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Soms | Misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms | Blauwe plekken |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Soms | Spiërkrampen |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Candida-infecties in de orofarynx is een gevolg van het afzetten van de werkzame stof. Wanneer men de patiënt adviseert om na elke dosis de mond met water te spoelen wordt het risico geminimaliseerd. Candida-infecties reageren meestal op een lokale antischimmelbehandeling zonder dat het inhalatiecorticosteroïd moet worden stopgezet. Bij het optreden van orofaryngeale spruw moeten patiënten ook hun mond spoelen na de extra inhalaties.

Na toediening komen zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxale bronchospasmen voor, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling ('wheezing') en kortademigheid. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende inhalatieluchtwegverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. BiResp Spiromax moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en er moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroïden kunnen optreden, vooral bij hoge doseringen die voor langere perioden zijn voorgeschreven. Deze effecten komen veel minder vaak voor dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, afname in botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom. Een verhoogde gevoeligheid voor infecties en aantasting van het vermogen om aan stress aan te passen, kunnen ook voorkomen. Effecten zijn waarschijnlijk afhankelijk van dosis, duur van de blootstelling, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan steroïden en individuele gevoeligheid.

Behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan een toename in de bloedconcentratie van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen tot gevolg hebben.

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 zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zou waarschijnlijk leiden tot effecten die typisch zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn, hartkloppingen. Gemelde symptomen van geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandelingen zijn hierbij aangewezen. Een dosis van 90 microgram die gedurende drie uur bij patiënten met acute bronchiale obstructie werd toegediend, leverde geen veiligheidsproblemen op.

Acute overdosering met budesonide, zelfs bij zeer hoge doses, zal naar verwachting geen klinisch probleem opleveren. Bij chronisch gebruik in hoge doses, kunnen zich systemische glucocorticosteroïde effecten, zoals een verhoogde cortisolspiegel en bijniersuppressie, voordoen.

Als de behandeling met BiResp Spiromax moet worden stopgezet als gevolg van een overdosis met de formoterol-component van het geneesmiddel, moet het verstrekken van een geschikte behandeling met een inhalatiecorticosteroïd worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, adrenerge en andere geneesmiddelen tegen obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

BiResp Spiromax bevat formoterol en budesonide, die verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten tonen op het gebied van vermindering van astma-exacerbaties. De specifieke eigenschappen van budesonide en formoterol maken het mogelijk om de combinatie te gebruiken als ofwel onderhouds- en 'reliever'-behandeling, of als onderhoudsbehandeling van astma.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïd die na inhalering een dosisafhankelijke ontstekingsremmende werking heeft in de luchtwegen, wat resulteert in een afname van de symptomen en minder astma-exacerbaties. Geïnhaleerde budesonide heeft minder ernstige bijwerkingen dan systemische corticosteroïden. Het precieze mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstekingsremmende effect van glucocorticosteroïden is niet bekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenoceptoragonist die bij inhalatie een snelle en langwerkende relaxatie van de bronchiale gladde spieren tot gevolg heeft bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het bronchodilaterende effect is dosisafhankelijk, met een begin van het effect binnen 1-3 minuten. De duur van het effect is ten minste 12 uur na een enkele dosis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Onderhoudsbehandeling met budesonide/formoterol

Klinisch onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat het toevoegen van formoterol aan budesonide de symptomen van astma en de longfunctie verbetert, en de exacerbaties vermindert.

In twee onderzoeken van 12 weken was het effect van budesonide/formoterol op de longen gelijk aan dat van de vrije combinatie van budesonide en formoterol, en was groter dan dat van budesonide alleen. Alle behandelgroepen gebruikten ter verlichting van acute klachten een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist. Het anti-astmatische effect verminderde niet in de tijd.

Onderhouds- en 'reliever'-behandeling met budesonide/formoterol

In totaal 12.076 patiënten met astma werden opgenomen in 5 dubbelblinde klinische onderzoeken (4447 werden gerandomiseerd naar onderhouds- en 'reliever'-behandeling met budesonide/formoterol) gedurende 6 of 12 maanden. Patiënten moesten symptomatisch zijn ondanks het gebruik van geïnhaleerde glucocorticosteroiden.

Onderhouds- en 'reliever'-behandeling met budesonide/formoterol gaf een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van ernstige exacerbaties voor alle vergelijkingen in alle 5 onderzoeken. Dit omvatte een vergelijking met budesonide/formoterol op een hogere onderhoudsdosering met terbutaline als 'reliever'-behandeling (onderzoek 735) en budesonide/formoterol op dezelfde onderhoudsdosering met ofwel formoterol of terbutaline als 'reliever'-behandeling (onderzoek 734) (zie onderstaande tabel). In onderzoek 735 waren de longfunctie, het onder controle houden van symptomen en het gebruik van 'reliever'-behandeling vergelijkbaar in alle behandelingsgroepen. In onderzoek 734 waren symptomen en het 'reliever'-gebruik verminderd en de longfunctie verbeterd in vergelijking met beide vergelijkende behandelingen. Een combinatie van de 5 onderzoeken toonde aan dat patiënten die budesonide/formoterol als onderhoudsbehandeling en 'reliever'-behandeling kregen, gemiddeld op 57% van de behandelingsdagen geen inhalaties ter verlichting nodig hadden. Er werd na verloop van tijd geen tolerantie voor luchtwegverwijders waargenomen.

Overzicht van ernstige verergeringen in klinisch onderzoek

| Onderzoeksnummer Duur | Behandelingsgroepen | N | Ernstige exacerbaties ^a | |
|-----------------------------|--|------|------------------------------------|-------------------------|
| | | | Voorvallen | Voorvallen /patiëntjaar |
| Onderzoek 735 6 maanden | Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat 160/4,5 µg tweemaal daags + indien nodig | 1103 | 125 | 0,23 ^b |
| | Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat 320/9 µg tweemaal daags + terbutaline 0,4 mg indien nodig | 1099 | 173 | 0,32 |
| | Salmeterol/fluticason 2 x 25/125 µg tweemaal daags + terbutaline 0,4 mg indien nodig | 1119 | 208 | 0,38 |
| Onderzoek 734 12 maanden | Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat 160/4,5 µg tweemaal daags + indien nodig | 1107 | 194 | 0,19 ^b |
| | Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat 160/4,5 µg tweemaal daags + formoterol 4,5 mg indien nodig | 1137 | 296 | 0,29 |
| | Budesonide/Formoterolfumaraatdihydraat 160/4,5 µg tweemaal daags + terbutaline 0,4 mg indien nodig | 1138 | 377 | 0,37 |

^a Ziekenhuisopname/SEH-behandeling of behandeling met orale steroïden

^b Afname van exacerbaties is voor beide vergelijkingen statistisch significant (p-waarde < 0,01)

Bij adolescenten en volwassenen werden een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid aangetoond in 6 dubbelblinde onderzoeken, waaronder de 5 hierboven genoemde onderzoeken en een aanvullend onderzoek, waarin een hogere onderhoudsdosis van 160/4,5 microgram, tweemaal daags twee inhalaties werd gebruikt. Deze beoordelingen waren gebaseerd op in totaal 14.385 astmapatiënten onder wie 1847 adolescenten. Het aantal adolescente patiënten dat meer dan 8 inhalaties op ten minste

1 dag nam als onderdeel van de onderhouds- en 'reliever'-therapie met budesonide/formoterol, was beperkt en een dergelijk gebruik was zeldzaam.

In twee andere onderzoeken met patiënten die medische hulp zochten vanwege acute symptomen van astma, gaf budesonide/formoterol snel en effectief verlichting van bronchoconstrictie, vergelijkbaar met salbutamol en formoterol.

COPD

In twee onderzoeken van 12 maanden werd het effect op de longfunctie en het percentage exacerbaties (gedefinieerd als kuren van orale steroïden en/of een kuur met antibiotica en/of ziekenhuisopnames) bij patiënten met ernstige COPD geëvalueerd. Mediane FEV₁ bij opname in de onderzoeken was 36% van de voorspelde normaalwaarde. Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals hierboven gedefinieerd) was aanzienlijk verminderd met budesonide/formoterol in vergelijking met behandeling met alleen formoterol of placebo (gemiddeld 1,4 vergeleken met 1,8-1,9 in de placebo/formoterol-groep). Het gemiddelde aantal dagen op orale corticosteroïden/patiënt gedurende de 12 maanden was enigszins verminderd in de budesonide/formoterol-groep (7-8 dagen/patiënt/jaar vergeleken met respectievelijk 11-12 en 9-12 dagen in de placebo en formoterol-groepen). Voor veranderingen in longfunctieparameters, zoals FEV₁, was budesonide/formoterol niet superieur aan behandeling met alleen formoterol.

Inspiratoire peakflowsnelheid via het Spiromax-apparaat

Er werd een gerandomiseerd, open-label placebo-onderzoek uitgevoerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met astma (6-17 jaar oud), volwassenen met astma (18-45 jaar oud), volwassenen met chronische obstructieve longziekte (COPD) (> 50 jaar oud) en gezonde vrijwilligers (18-45 jaar oud) om de inspiratoire peakflowsnelheid (PIFR, peak inspiratory flow rate) en andere inhalatieparameters te beoordelen na inhalatie via een Spiromax-apparaat (met placebo) in vergelijking tot inhalatie via een al in de handel gebrachte droogpoederinhalator met multidosis (met placebo). De gevolgen van een verbeterde training in de inhalatietechniek van een droogpoederinhalator op inhalatiesnelheid en inhalatievolume werd ook bij deze groepen proefpersonen geëvalueerd. Uit de gegevens van het onderzoek bleek dat ongeacht de leeftijd en de onderliggende ernst van de ziekte, kinderen, jongeren tot 18 jaar, volwassenen met astma en patiënten met COPD in staat waren om een inademingssnelheid door de Spiromax inhalator te behalen die vergelijkbaar was met die van de in de handel gebrachte droogpoederinhalator met multidosis. De gemiddelde PIFR die door patiënten met astma of COPD werd behaald was meer dan 60 L/min, een stroomsnelheid waarvan bekend is dat beide inhalatoren vergelijkbare hoeveelheden geneesmiddel in de longen afgeven. Zeer weinig patiënten hadden PIFR's onder 40 L/min; bij PIFR's van minder dan 40 L/min leek er geen clustering op leeftijd of ziekte-ernst te zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het is aangetoond dat de vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterol, en de corresponderende monoproducten bio-equivalent zijn met betrekking tot systemische blootstelling aan respectievelijk budesonide en formoterol. Desondanks werd er na het toedienen van de vaste-dosiscombinatie een kleine toename in de suppressie van cortisol waargenomen in vergelijking met de monoproducten. Het verschil wordt niet geacht van invloed te zijn op de klinische veiligheid.

Er was geen bewijs van farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol.

Farmacokinetische parameters voor de respectievelijke stoffen waren vergelijkbaar na het toedienen van budesonide en formoterol als monoproducten of als de vaste-dosiscombinatie. Bij budesonide was de AUC een klein beetje hoger, de absorptie sneller en de maximale plasmaconcentratie hoger na het toedienen van de vaste combinatie. Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na het toedienen van de vaste combinatie. Geïnhaleerde budesonide wordt snel

geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. In onderzoeken varieerde de gemiddelde afzetting van budesonide in de longen na inhalatie met behulp van de poederinhalator van 32% tot 44% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 49% van de afgegeven dosis. Bij kinderen van 6-16 jaar oud valt de afzetting in de longen in hetzelfde bereik als bij volwassenen voor dezelfde afgegeven dosis. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Geïnhaleerde formoterol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 10 minuten na inhalatie bereikt. In onderzoeken varieerde de gemiddelde afzetting van formoterol in de longen na inhalatie met behulp van de poederinhalator van 28% tot 49% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 61% van de afgegeven dosis.

Distributie

Plasma-eiwitbinding is ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume is ongeveer 4 l/kg voor formoterol en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiverd via conjugatiereacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze worden hoofdzakelijk waargenomen als geïnactiverde conjugaten). Budesonide ondergaat in de eerste passage door de lever een grote mate (ongeveer 90%) van biotransformatie naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6- β -hydroxy-budesonide en 16- α -hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor enige metabolische interacties of competitie tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

Het grootste gedeelte van een dosis formoterol wordt door het metabolisme in de lever getransformeerd, gevolgd door renale uitscheiding. Na inhalatie wordt 8% tot 13% van de afgegeven dosis formoterol ongemetaboliseerd uitgescheiden in de urine. Formoterol heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,4 l/min) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 17 uur.

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De farmacokinetiek van budesonide of formoterol bij kinderen en patiënten met nierinsufficiëntie is niet bekend. Blootstelling aan budesonide en formoterol kan hoger zijn bij patiënten met leverziekte.

Farmacokinetisch profiel van BiResp Spiromax

In farmacokinetisch onderzoek met en zonder een houtskoolblok werd BiResp Spiromax geëvalueerd door het te vergelijken met een alternatief goedgekeurd inhalatieproduct dat een vaste-dosiscombinatie van dezelfde werkzame stoffen, budesonide en formoterol, bevatte. Het bleek equivalent te zijn in zowel systemische blootstelling (veiligheid) als afzetting in de longen (werkzaamheid).

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling aan zowel budesonide als formoterol is op lineaire wijze gecorreleerd met de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van budesonide en formoterol die in dieronderzoeken werd waargenomen, in combinatie of afzonderlijk, waren effecten die samenhangen met versterkte farmacologische activiteit.

In reproductieonderzoek met dieren is aangetoond dat corticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (hazenlip, misvormingen van het skelet). Deze experimentele resultaten bij dieren lijken echter bij de aanbevolen doseringen niet relevant te zijn voor mensen. Reproductieonderzoek met dieren met formoterol hebben een iets verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond bij hoge systemische blootstelling, en implantatieverlies, evenals een verminderde vroege postnatale overleving en een lager geboortegewicht bij aanzienlijk hogere doses dan die tijdens klinisch gebruik worden bereikt. Deze experimentele resultaten bij dieren lijken echter niet relevant te zijn voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwitten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de folieverpakking: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is wit met een semi-transparant wijnrood dopje op het mondstuk. De delen van de inhalator die contact maken met geneesmiddel/slijmvliezen zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen (ABS), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Elke inhalator bevat 120 doses en is verpakt in folie.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 3 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014

Datum van laatste verlenging: 8 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BiResp Spiromax 320 microgram/9 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 320 microgram budesonide en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke dosis bevat ongeveer 10 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Astma

BiResp Spiromax is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder), waar het gebruik van een combinatie (inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2 -adrenoceptoragonist) wenselijk is:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende β_2 -adrenerge agonisten als verlichting van acute klachten of
- bij patiënten die al voldoende onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten.

COPD

BiResp Spiromax is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) van < 70% van de voorspelde normaalwaarde (na luchtwegverwijder) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties die significante symptomen hebben ondanks regelmatige behandeling met langwerkende luchtwegverwijders.

4.2 Dosering en wijze van toediening:

Dosering

Astma

BiResp Spiromax is niet bedoeld als initiële behandeling van astma.

BiResp Spiromax is niet geschikt als behandeling voor volwassen of adolescente patiënten met een lichte vorm van astma.

De dosering van BiResp Spiromax is individueel en moet aan de ernst van de ziekte worden aangepast. Dit moet niet alleen worden overwogen als met de behandeling met een combinatie van geneesmiddelen wordt gestart maar ook als de onderhoudsdosis wordt aangepast. Als een individuele patiënt een combinatie van doseringen moet hebben die anders is dan die beschikbaar zijn in de combinatie-inhalator, moeten passende doseringen β_2 -adrenoceptoragonisten en/of corticosteroiden in individuele inhalatoren worden voorgeschreven.

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn gebracht, kan worden overwogen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verminderen. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door hun voorschrijvende arts/zorgverlener zodat de dosis BiResp Spiromax optimaal blijft. De dosis dient te worden afgebouwd naar de laagste dosis waarbij de symptomen op effectieve wijze onder controle worden gehouden.

Als het wenselijk is om naar een lagere sterkte omlaag te titreren dan in BiResp Spiromax beschikbaar is, is het noodzakelijk om over te gaan naar een alternatieve combinatie met een vaste dosis budesonide en formoterolfumaraat met een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroid. Wanneer de symptomen op de lange termijn onder controle zijn gebracht met de laagste aanbevolen dosis, kan de volgende stap een test met alleen een inhalatiecorticosteroid inhouden.

Patiënten dient te worden aangeraden om altijd hun afzonderlijke inhalator met een snelwerkende luchtwegverwijder ter verlichting van acute benauwdheidsklachten in geval van nood bij zich te hebben.

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder): 1 inhalatie tweemaal daags. Sommige patiënten kunnen tot een maximum van 2 inhalaties tweemaal daags nodig hebben.

Adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder): 1 inhalatie tweemaal daags. Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door hun voorschrijvende arts/zorgverlener, zodat de dosering van BiResp Spiromax optimaal blijft. De dosis dient te worden afgebouwd naar de laagste dosis waarbij de symptomen op effectieve wijze onder controle worden gehouden. Wanneer de symptomen op de lange termijn onder controle zijn gebracht met de laagste aanbevolen dosering, kan de volgende stap een test met alleen een inhalatiecorticosteroid inhouden.

In de gangbare praktijk, wanneer de symptomen onder controle worden gebracht met de tweemaal daagse behandeling, kan de titratie naar de laagste effectieve dosis inhouden dat BiResp Spiromax eenmaal daags wordt gegeven, wanneer naar mening van de voorschrijvende arts een langwerkende luchtwegverwijder noodzakelijk zou zijn om de astma onder controle te houden.

Toenemend gebruik van een afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder betekent een verslechtering van de onderliggende aandoening en rechtvaardigt een herbeoordeling van de behandeling van astma.

BiResp Spiromax 320 microgram/9 microgram dient uitsluitend als onderhoudsbehandeling te worden gebruikt. Een lagere sterkte van BiResp Spiromax is beschikbaar voor de onderhouds- en “reliever”-behandeling.

COPD

Aanbevolen doseringen:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder):

1 inhalatie tweemaal daags.

Speciale patiëntengroepen:

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen speciale dosering nodig bij ouderen

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het gebruik van vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Omdat budesonide en formoterol hoofdzakelijk door het levermetabolisme worden uitgescheiden, kan er een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige levercirrose.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BiResp Spiromax bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen tot 12 jaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie.

Spiromax is een door de adem geactiveerde, inspiratoire luchtstroom-gedreven inhalator. Dit betekent dat de werkzame stoffen in de luchtwegen worden afgegeven als de patiënt door het mondstuk inademt. Matig-ernstig en ernstig astmatische patiënten bleken in staat om voldoende inademingssnelheid te genereren zodat Spiromax de therapeutische dosis kon afgeven (zie rubriek 5.1).

BiResp Spiromax dient op de juiste wijze te worden gebruikt voor een doeltreffende behandeling. Patiënten dient daarom te worden aangeraden om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksinstructies in de bijsluiter op te volgen.

Het gebruik van BiResp Spiromax bestaat uit drie stappen die hieronder zijn beschreven: openen, inademen en sluiten.

Openen: Houd de Spiromax vast met dop van het mondstuk aan de onderkant en open het dopje van het mondstuk door het naar beneden te vouwen tot het helemaal open is en u één klik hoort.

Inademen: Plaats het mondstuk tussen de tanden met de lippen gesloten rond het mondstuk, bijt niet op het mondstuk van de inhalator. Haal krachtig en diep adem door het mondstuk. Haal de Spiromax uit de mond en houd gedurende 10 seconden of zo lang als comfortabel is voor de patiënten de adem in.

Sluiten: Langzaam uitademen en sluit het dopje over het mondstuk.

Het is ook belangrijk om patiënten aan te raden de inhalator voor het gebruik niet te schudden, niet door de Spiromax uit te ademen, en de luchtgaatjes niet te blokkeren als ze zich klaarmaken voor de stap “inademen”.

Patiënten dient ook te worden aangeraden om na het inhaleren hun mond met water te spoelen (zie rubriek 4.4).

De patiënt kan bij gebruik van de BiResp Spiromax iets proeven als gevolg van de hulpstof lactose.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies

Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd door hun voorschrijvende arts/zorgverlener zodat de dosis BiResp Spiromax optimaal blijft. De dosis dient te worden getitreerd naar de laagste dosis waarbij de symptomen op effectieve wijze onder controle worden gehouden. Zodra de astmasymptomen onder controle zijn gebracht, kan worden overwogen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verlagen. Wanneer het wenselijk is om naar een lagere concentratie omlaag te titreren dan in de BiResp Spiromax beschikbaar is, moet men overschakelen naar een alternatieve combinatie met een vaste dosis budesonide en formoterolfumaraat die een lagere dosis van het inhalatiecorticosteroïd bevat.

Regelmatige controle van de patiënt tijdens het verminderen van de behandeling is belangrijk.

Patiënten dient te worden aangeraden om hun inhalator met “reliever”-medicatie altijd bij zich te hebben, ofwel BiResp Spiromax (voor patiënten met astma die BiResp Spiromax als onderhouds- en “reliever”-behandeling gebruiken) of een afzonderlijke snelwerkende luchtwegverwijder (voor patiënten die BiResp Spiromax alleen als onderhoudsbehandeling gebruiken).

Het wordt aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen als de behandeling wordt gestaakt en niet abrupt met de behandeling te stoppen.

Patiënten dienen er aan herinnerd te worden om hun BiResp Spiromax onderhoudsdosering volgens voorschrift te gebruiken, zelfs als er geen symptomen zijn. Het profylactische gebruik van BiResp Spiromax, bijv. vóór inspanning, is niet onderzocht. De “reliever”-inhalaties van BiResp Spiromax dienen ter verlichting van acute symptomen te worden genomen, maar zijn niet bestemd voor regelmatig profylactisch gebruik, bijv. vóór inspanning. In geval van frequente behoefte aan luchtwegverwijding zonder overeenkomende behoefte aan een verhoogde dosis inhalatiecorticosteroïden, dient een ander middel ter verlichting te worden gebruikt.

Verergering van de ziekte

Er kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden tijdens de behandeling met BiResp Spiromax. Patiënten wordt geadviseerd om met de behandeling door te gaan, maar zij dienen medische hulp in te roepen als de symptomen van astma niet onder controle worden gebracht of erger worden na het starten met BiResp Spiromax.

Als patiënten de dosis niet effectief vinden, of de hoogste aanbevolen dosis BiResp Spiromax overschrijden, dient medische hulp te worden gezocht (zie rubriek 4.2). Een plotselinge en progressieve achteruitgang van de controle van de astma of COPD kan levensbedreigend zijn en vraagt om onmiddellijke medische interventie. In deze situatie moet rekening worden gehouden met

de noodzaak voor verdere behandeling met corticosteroïden, bijv. een kuur met orale corticosteroïden of behandeling met antibiotica bij een infectie.

Patiënten dienen niet met BiResp Spiromax te beginnen tijdens een exacerbatie, of tijdens een significante verslechtering of acute achteruitgang van de astma.

Systemische effecten

Systemische effecten kunnen bij elk inhalatiecorticosteroïd optreden, vooral bij hoge doses die voor langere perioden zijn voorgeschreven. Deze effecten komen veel minder vaak voor bij inhalatiebehandeling dan bij orale corticosteroïden.

Mogelijke systemische effecten zijn onder meer syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar, afname in botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en minder vaak, een scala aan psychische of gedragsstoornissen, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

Visusstoornis

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

Effecten op botdichtheid

Mogelijke effecten op botdichtheid moeten worden overwogen, vooral bij patiënten die gedurende langere perioden hoge doses gebruiken die co-existente risicofactoren voor osteoporose hebben.

Langetermijnonderzoek met geïnhaleerd budesonide bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (afgemeten dosis) toonde geen significant effect op de botmineraaldichtheid. Er is geen informatie beschikbaar over het effect van een vaste-dosiscombinatie met budesonide/formoterolfumaraatdihydraat bij hogere doses.

Bijnierfunctie

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of geïnhaleerd budesonide mag niet abrupt worden gestopt.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, met name hoger dan de aanbevolen dosering, kan ook klinisch significante bijniersuppressie tot gevolg hebben. Daarom moeten er extra systemische corticosteroïden worden overwogen tijdens perioden van stress zoals ernstige infecties of electieve ingrepen. Een snelle vermindering in de dosis steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Klachten en verschijnselen die bij een acute bijniercrisis worden waargenomen kunnen vaag zijn, maar zijn onder meer anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Paradoxe bronchospasmen

Paradoxe bronchospasmen kunnen na toediening optreden, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling ('wheezing') en kortademigheid. Als de patiënt last krijgt van paradoxale bronchospasmen moet de behandeling met BiResp Spiromax onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden geëvalueerd en er moet eventueel een alternatieve behandeling worden gestart. Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende inhalatieluchtwegverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Overschakelen van orale behandeling

Als er een reden is om te denken dat de bijnierfunctie is verminderd als gevolg van een eerdere systemische behandeling met steroïden, is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld naar een behandeling met een vaste-dosiscombinatie budesonide/formoterolfumaraat.

De voordelen van behandeling met geïnhaleerde budesonide zou normaal gesproken de behoefte aan orale steroïden minimaliseren, maar patiënten die overschakelen van orale steroïden kunnen geruime tijd het risico lopen op een verstoorde bijnierreserve. Na het stopzetten van de orale behandeling met steroïden kan het herstel een aanzienlijke tijd in beslag nemen en daarom lopen patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden geruime tijd het risico op een verminderde bijnierfunctie. In zulke situaties dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) regelmatig te worden gecontroleerd.

Tijdens het overschakelen van een orale behandeling naar een behandeling met een vaste-dosiscombinatie budesonide/formoterolfumaraat, wordt meestal een kleinere systemische steroïdenwerking waargenomen die het verschijnen van allergische of artritissymptomen zoals rinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn tot gevolg kan hebben. Specifieke behandelingen dienen voor deze aandoeningen te worden gestart. Er moet een algemeen effect van onvoldoende glucocorticosteroïden worden vermoed als, in zeldzame gevallen, symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de orale dosis glucocorticosteroïden soms noodzakelijk.

Orale infecties

Om het risico op orofaryngeale candidiasis te verminderen, moet de patiënt worden geïnstrueerd om na het inhaleren van de dosis de mond met water te spoelen. Bij het optreden van orofaryngeale spruw moeten patiënten ook hun mond spoelen na de extra inhalaties (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Het wordt aanbevolen om regelmatig de lengte te controleren van kinderen die langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroïden krijgen. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden geëvalueerd met het doel de dosis van de inhalatiecorticosteroïden indien mogelijk te verlagen tot de laagste dosis waarmee een effectieve controle van astma wordt onderhouden. De voordelen van de corticosteroïdtherapie en de mogelijke risico's van verminderde groei moeten zorgvuldig worden afgewogen. Bovendien moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een pediatrisch luchtwegspecialist.

Beperkte gegevens van langetermijnonderzoeken wijzen erop dat de meeste kinderen en adolescenten die met geïnhaleerde budesonide worden behandeld, uiteindelijk hun volwassen doellengte zullen bereiken. Er is echter een kleine, maar voorbijgaande aanvankelijke vermindering in groei (ongeveer 1 cm) waargenomen. Dit gebeurt meestal in het eerste jaar van de behandeling.

Patiënten met COPD

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over de BiResp Spiromax bij COPD-patiënten met een pre-bronchodilator- $FEV_1 > 50\%$ voorspelde normaalwaarde en een post-bronchodilator $FEV_1 < 70\%$ voorspelde normaalwaarde (zie rubriek 5.1).

Pneumonie

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 corticosteroidproducten 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.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit niet mogelijk is, moet het tijdsinterval tussen toedieningen van de interagerende geneesmiddelen zo groot mogelijk zijn. Bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers gebruiken wordt een vaste-dosiscombinatie van budesonide/formoterolfumaraat niet aanbevolen.

Waarschuwing bij speciale aandoeningen

Een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat moet zeer terughoudend worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachyarritmieën of ernstig hartfalen.

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

De noodzaak voor, en de dosis van, inhalatiecorticosteroiden dient bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmel- en virale infecties in de luchtwegen opnieuw te worden geëvalueerd.

Bij patiënten met diabetes moet extra controle van de bloedsuikerspiegel worden overwogen.

β_2 -adrenoceptoragonisten

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan het gevolg zijn van hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten. Gelijktijdige behandeling van β_2 -adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren of een hypokaliëmisches effect kunnen versterken, bijv. xanthinederivaten, steroiden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisches effect van de β_2 -adrenoceptoragonist.

Behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan een toename in de bloedconcentratie van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen tot gevolg hebben.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij instabiel astma met variabel gebruik van snelwerkende luchtwegverwijders, bij acute ernstige astma omdat het daarmee verbonden risico verhoogd kan worden door hypoxie en bij andere aandoeningen waarbij de kans op hypokaliëmie is verhoogd. Het wordt aanbevolen om in deze situaties de kaliumspiegel in het serum te controleren.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Sterke remmers van CYP3A4 (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en HIV-proteaseremmers) doen waarschijnlijk de plasmaconcentraties van budesonide aanzienlijk toenemen en gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden. Als dit niet mogelijk is moet het tijdsinterval tussen de toedieningen van de remmer en budesonide zo groot mogelijk zijn (zie rubriek 4.4).

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol 200 mg eenmaal daags deed de plasmaconcentratie van gelijktijdig oraal toegediend budesonide (een enkele dosis 3 mg) gemiddeld zesvoudig toenemen. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend nam de gemiddelde concentratie slechts drie keer toe. Dit toont aan dat de scheiding van het tijdstip van toedienen de toename van de plasmaconcentraties kan verminderen. Beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaleerde budesonide geeft aan dat er een duidelijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan optreden als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerde budesonide (een enkele dosis van 1000 microgram).

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 afzwakken of remmen. Een behandeling met een vastedosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat moet daarom niet tegelijkertijd met bètablokkers (waaronder oogdruppels) worden gegeven, tenzij er dwingende redenen zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procainamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico van ventriculaire aritmieën verhogen.

Bovendien kunnen L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van β_2 -sympaticomimetica verslechteren.

Door gelijktijdige behandeling met MAO-remmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidon en procarbazine kunnen hypertensieve reacties versneld worden.

Er is een toegenomen risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen ontvangen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen en anticholinerge geneesmiddelen kan een potentieel additief bronchodilaterend effect hebben.

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

Er is geen interactie tussen budesonide en formoterol en andere geneesmiddelen die voor de behandeling van astma worden gebruikt waargenomen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat of de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. Gegevens van een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten duiden niet op een extra effect van de combinatie.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In reproductieonderzoeken bij dieren heeft formoterol bij zeer hoge systemische blootstelling geleid tot bijwerkingen (zie rubriek 5.3).

Gegevens van ongeveer 2000 blootgestelde zwangerschappen toonde geen verhoogd teratogeen risico in verband met het gebruik van geïnhalede budesonide. In dieronderzoeken hebben glucocorticosteroiden aanleiding gegeven tot misvormingen (zie rubriek 5.3). Dit is gezien de aanbevolen doseringen waarschijnlijk niet relevant voor mensen.

Dieronderzoeken hebben ook een mogelijk verband aangetoond tussen teveel prenatale glucocorticoiden en een toegenomen risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekte bij volwassenen en permanente veranderingen in glucocorticoidreceptordichtheid, neurotransmitterturnover en gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene dosisbereik.

Tijdens de zwangerschap mag een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat alleen worden gebruikt als de voordelen tegen de mogelijke risico's opwegen. De laagste doeltreffende dosis budesonide die nodig is om de astma voldoende onder controle te houden dient te worden gebruikt.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er worden bij therapeutische doses echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn bij ratten kleine hoeveelheden formoterol in de moedermelk ontdekt. Het toedienen van een behandeling met een vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterolfumaraatdihydraat aan vrouwen die borstvoeding geven dient alleen te worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Omdat BiResp zowel budesonide als formoterol bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen optreden als voor deze stoffen is gemeld. Er is geen toename in het aantal bijwerkingen gemeld na het gelijktijdig toedienen van de twee bestanddelen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van de behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten, zoals tremor en hartkloppingen. Deze zijn licht van aard en verdwijnen meestal binnen een paar dagen na de behandeling. In een 3 jaar durend klinisch onderzoek met budesonide voor COPD kwamen blauwe plekken en longontsteking voor met respectievelijk een frequentie van 10% en 6%, vergeleken met 4% en 3% in de placebogroep (respectievelijk $p < 0,001$ en $p < 0,01$).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met budesonide of formoterol staan hieronder vermeld en beschreven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaan klasse | Frequentie | Bijwerking |
|---|-------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Vaak | Candida-infecties in de orofarynx, pneumonie (bij COPD-patiënten) |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, bijv. exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie |
| Endocriene aandoeningen | Zeer zelden | Syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botmineraaldichtheid |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zelden | Hypokaliëmie |
| | Zeer zelden | Hyperglykemie |
| Psychische stoornissen | Soms | Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen |
| | Zeer zelden | Depressie, gedragsveranderingen (vooral bij kinderen) |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Hoofdpijn, tremor |
| | Soms | Duizeligheid |
| | Zeer zelden | Smaakveranderingen |
| Oogaandoeningen | Zeer zelden | Cataract en glaucoom |
| | Soms | Wazig zien (zie ook rubriek 4.4) |
| Hartaandoeningen | Vaak | Hartkloppingen |
| | Soms | Tachycardie |
| | Zelden | Hartritmestoornissen, bijv. atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen |
| | Zeer zelden | Angina pectoris, verlenging van het QTc-interval |
| Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | Veranderingen in bloeddruk |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Lichte irritatie in de keel, hoesten, dysfonie, waaronder heesheid |
| | Zelden | Bronchospasme |
| | Zeer zelden | Paradoxe bronchospasmen |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Soms | Misselijkheid |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms | Blauwe plekken |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Soms | Spierkrampen |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Candida-infecties in de orofarynx is een gevolg van het afzetten van de werkzame stof. Wanneer men de patiënt adviseert om na elke dosis de mond met water te spoelen wordt het risico geminimaliseerd. Candida-infecties reageren meestal op een lokale antischimmelbehandeling zonder dat het inhalatiecorticosteroïd moet worden stopgezet. Bij het optreden van orofaryngeale spruw moeten patiënten ook hun mond spoelen na de extra inhalaties.

Na toediening komen zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxe bronchospasmen voor, met een onmiddellijke toename van piepende ademhaling ('wheezing') en kortademigheid.

Paradoxe bronchospasmen reageren op een snelwerkende inhalatieluchtwegverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. BiResp Spiromax moet onmiddellijk worden stopgezet, de patiënt moet worden beoordeeld en er moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten van inhalatiecorticosteroiden kunnen optreden, vooral bij hoge doseringen die voor langere perioden zijn voorgeschreven. Deze effecten komen veel minder vaak voor dan met orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushing-achtige verschijnselen, bijniersuppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, afname in botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom. Een verhoogde gevoeligheid voor infecties en aantasting van het vermogen om aan stress aan te passen, kunnen ook voorkomen. Effecten zijn waarschijnlijk afhankelijk van dosis, duur van de blootstelling, gelijktijdige en eerdere blootstelling aan steroiden en individuele gevoeligheid.

Behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten kan een toename in de bloedconcentratie van insuline, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen tot gevolg hebben.

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 zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zou waarschijnlijk leiden tot effecten die typisch zijn voor β_2 -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn, hartkloppingen. Gemelde symptomen van geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken. Ondersteunende en symptomatische behandelingen zijn hierbij aangewezen. Een dosis van 90 microgram die gedurende drie uur bij patiënten met acute bronchiale obstructie werd toegediend, leverde geen veiligheidsproblemen op.

Acute overdosering met budesonide, zelfs bij zeer hoge doses, zal naar verwachting geen klinisch probleem opleveren. Bij chronisch gebruik in hoge doses, kunnen zich systemische glucocorticosteroïde effecten, zoals een verhoogd cortisolspiegel en bijniersuppressie, voordoen.

Als de behandeling met BiResp Spiromax moet worden stopgezet als gevolg van een overdosis met de formoterol-component van het geneesmiddel, moet het verstrekken van een geschikte behandeling met een inhalatiecorticosteroïd worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, adrenerge en andere geneesmiddelen tegen obstructieve aandoeningen van de luchtwegen.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

BiResp Spiromax bevat formoterol en budesonide, die verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten tonen op het gebied van vermindering van astma-exacerbaties.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïd die na inhalering een dosisafhankelijke ontstekingsremmende werking heeft in de luchtwegen, wat resulteert in een afname van de symptomen en minder astma-exacerbaties. Geïnhaleerd budesonide heeft minder ernstige bijwerkingen dan systemische corticosteroïden. Het precieze mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ontstekingsremmende effect van glucocorticosteroïden is niet bekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenoceptoragonist die bij inhalatie een snelle en langwerkende relaxatie van de bronchiale gladde spieren tot gevolg heeft bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het bronchodilaterende effect is dosisafhankelijk, met een begin van het effect binnen 1-3 minuten. De duur van het effect is ten minste 12 uur na een enkele dosis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Astma

Onderhoudsbehandeling met budesonide/formoterol

Klinisch onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat het toevoegen van formoterol aan budesonide de symptomen van astma en de longfunctie verbetert, en de exacerbaties vermindert.

In twee onderzoeken van 12 weken was het effect van budesonide/formoterol op de longen gelijk aan dat van de vrije combinatie van budesonide en formoterol, en was groter dan dat van budesonide alleen. Alle behandelgroepen gebruikten ter verlichting van acute klachten een kortwerkende β_2 -adrenoceptoragonist. Het anti-astmatische effect verminderde niet in de tijd.

COPD

In twee onderzoeken van 12 maanden werd het effect op de longfunctie en het percentage exacerbaties (gedefinieerd als kuren van orale steroïden en/of een kuur met antibiotica en/of ziekenhuisopnames) bij patiënten met ernstige COPD geëvalueerd. Mediane FEV₁ bij opname in de onderzoeken was 36% van de voorspelde normaalwaarde. Het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (zoals hierboven gedefinieerd) was aanzienlijk verminderd met budesonide/formoterol in vergelijking met behandeling met alleen formoterol of placebo (gemiddeld 1,4 vergeleken met 1,8-1,9 in de placebo/formoterol-groep). Het gemiddelde aantal dagen op orale corticosteroïden/patiënt gedurende de 12 maanden was enigszins verminderd in de budesonide/formoterol-groep (7-8 dagen/patiënt/jaar vergeleken met respectievelijk 11-12 en 9-12 dagen in de placebo en formoterol-groepen). Voor veranderingen in longfunctieparameters, zoals FEV₁, was budesonide/formoterol niet superieur aan behandeling met alleen formoterol.

Inspiratoire peakflowsnelheid via het Spiromax-apparaat

Er werd een gerandomiseerd, open-label placebo-onderzoek uitgevoerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met astma (6-17 jaar oud), volwassenen met astma (18-45 jaar oud), volwassenen met chronische obstructieve longziekte (COPD) (> 50 jaar oud) en gezonde vrijwilligers (18-45 jaar oud) om de inspiratoire peakflowsnelheid (PIFR, peak inspiratory flow rate) en andere inhalatieparameters te beoordelen na inhalatie via een Spiromax-apparaat (met placebo) in vergelijking tot inhalatie via een al in de handel gebrachte droogpoederinhalator met multidosis (met placebo). De gevolgen van een verbeterde training in de inhalatietechniek van een droogpoederinhalator op inhalatiesnelheid en inhalatievolume werd ook bij deze groepen proefpersonen geëvalueerd. Uit de gegevens van het onderzoek bleek dat ongeacht de leeftijd en de onderliggende ernst van de ziekte, kinderen, jongeren tot 18 jaar en volwassenen met astma en patiënten met COPD in staat waren om een inademingssnelheid door de Spiromax inhalator te behalen die vergelijkbaar was met die van de in de handel gebrachte droogpoederinhalator met multidosis. De gemiddelde PIFR die door patiënten met astma of COPD werd behaald was meer dan 60 L/min, een stroomsnelheid waarvan bekend is dat

beide inhalatoren vergelijkbare hoeveelheden geneesmiddel in de longen afgeven. Zeer weinig patiënten hadden PIFR's onder 40 L/min; bij PIFR's van minder dan 40 L/min leek er geen clustering op leeftijd of ziekte-ernst te zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het is aangetoond dat de vaste-dosiscombinatie van budesonide en formoterol, en de corresponderende monoproducten bio-equivalent zijn met betrekking tot systemische blootstelling aan respectievelijk budesonide en formoterol. Desondanks werd er na het toedienen van de vaste-dosiscombinatie een kleine toename in de suppressie van cortisol waargenomen in vergelijking met de monoproducten. Het verschil wordt niet geacht van invloed te zijn op de klinische veiligheid.

Er was geen bewijs van farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol.

Farmacokinetische parameters voor de respectievelijke stoffen waren vergelijkbaar na het toedienen van budesonide en formoterol als monoproducten of als de vaste-dosiscombinatie. Bij budesonide was de AUC een klein beetje hoger, de absorptie sneller en de maximale plasmaconcentratie hoger na het toedienen van de vaste combinatie. Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na het toedienen van de vaste combinatie. Geïnhaleerde budesonide wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. In onderzoeken varieerde de gemiddelde afzetting van budesonide in de longen na inhalatie met behulp van de poederinhalator van 32% tot 44% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 49% van de afgegeven dosis. Bij kinderen van 6-16 jaar oud valt de afzetting in de longen in hetzelfde bereik als bij volwassenen voor dezelfde afgegeven dosis. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Geïnhaleerde formoterol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 10 minuten na inhalatie bereikt. In onderzoeken varieerde de gemiddelde afzetting van formoterol in de longen na inhalatie met behulp van de poederinhalator van 28% tot 49% van de afgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 61% van de afgegeven dosis.

Distributie

Plasma-eiwitbinding is ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume is ongeveer 4 l/kg voor formoterol en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiverd via conjugatiereacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze worden hoofdzakelijk waargenomen als geïnactiverde conjugaten). Budesonide ondergaat in de eerste passage door de lever een grote mate (ongeveer 90%) van biotransformatie naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6-bèta-hydroxy-budesonide en 16-alfa-hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor enige metabolische interacties of competitie tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

Het grootste gedeelte van een dosis formoterol wordt door het metabolisme in de lever getransformeerd, gevolgd door renale uitscheiding. Na inhalatie wordt 8% tot 13% van de afgegeven dosis formoterol ongemetaboliseerd uitgescheiden in de urine. Formoterol heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,4 l/min) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 17 uur.

Budesonide wordt geëlimineerd via metabolisme dat voornamelijk gekatalyseerd wordt door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden als zodanig in de urine geëlimineerd of in geconjugeerde vorm. Er werden slechts verwaarloosbare hoeveelheden onveranderde budesonide in de

urine aangetroffen. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 l/min) en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze dosering is gemiddeld 4 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De farmacokinetiek van budesonide of formoterol bij kinderen en patiënten met nierinsufficiëntie is niet bekend. Blootstelling aan budesonide en formoterol kan hoger zijn bij patiënten met leverziekte.

Farmacokinetisch profiel van BiResp Spiromax

In farmacokinetisch onderzoek met en zonder een houtskoolblok werd BiResp Spiromax geëvalueerd door het te vergelijken met een alternatief goedgekeurd inhalatieproduct dat een vaste-dosiscombinatie van dezelfde werkzame stoffen, budesonide en formoterol, bevatte. Het bleek equivalent te zijn in zowel systemische blootstelling (veiligheid) als afzetting in de longen (werkzaamheid).

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling aan zowel budesonide als formoterol is op lineaire wijze gecorreleerd met de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van budesonide en formoterol die in dieronderzoeken werd waargenomen, in combinatie of afzonderlijk, waren effecten die samenhangen met versterkte farmacologische activiteit.

In reproductieonderzoek met dieren is aangetoond dat corticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (hazenlip, misvormingen van het skelet). Deze experimentele resultaten bij dieren lijken echter bij de aanbevolen doseringen niet relevant te zijn voor mensen.

Reproductieonderzoek met dieren met formoterol hebben een iets verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond bij hoge systemische blootstelling en implantatieverlies, evenals een verminderde vroege postnatale overleving en een lager geboortegewicht bij aanzienlijk hogere doses dan die tijdens klinisch gebruik worden bereikt. Deze experimentele resultaten bij dieren lijken echter niet relevant te zijn voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwitten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de folieverpakking: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is wit met een semi-transparant wijnrood dopje op het mondstuk. De delen van de inhalator die contact maken met geneesmiddel/slijmvliezen zijn gemaakt van acrylonitril-butadienstyreen (ABS), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Elke inhalator bevat 60 doses en is verpakt in folie.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 3 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2014

Datum van laatste verlenging: 8 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BiResp Spiromax 160 microgram /4,5 microgram inhalatiepoeder
budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Zijkant: Elke afgegeven dosis bevat 160 microgram budesonide en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

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

Voorkant: Deze afgegeven dosis komt overeen met een afgemeten dosis van 200 microgram budesonide en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. **Zie bijsluiter voor meer informatie**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder
1 inhalator met 120 doses.
2 inhalators met elk 120 doses
3 inhalators met elk 120 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voorkant: Niet voor gebruik door kinderen tot 12 jaar.

Zijkant: Uitsluitend voor gebruik door volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder. Niet voor gebruik bij kinderen tot 12 jaar.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik het product binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland

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

EU/1/14/921/001

EU/1/14/921/002

EU/1/14/921/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

| |
|--|
| 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS |
|--|

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BiResp Spiromax 160 microgram/4,5 microgram inhalatiepoeder

budesonide/ formoterolfumaraatdihydraat

Voor inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 1 inhalator

6. OVERIGE

Houd het dopje van het mondstuk gesloten en gebruik binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.

Teva Pharma B.V.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BiResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg inhalatiepoeder

budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

Voor inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 doses

6. OVERIGE

Begin

Teva Pharma B.V.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BiResp Spiromax 320 microgram/9 microgram inhalatiepoeder

budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Zijkant: Elke afgegeven dosis bevat 320 microgram budesonide en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

Voorkant: Deze afgegeven dosis komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. **Zie bijsluiter voor meer informatie**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder

1 inhalator met 60 doses

2 inhalators met elk 60 doses

3 inhalators met elk 60 doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voorkant: Niet voor gebruik door kinderen tot 12 jaar.

Zijkant: Uitsluitend voor gebruik door volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder. Niet voor gebruik bij kinderen tot 12 jaar.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gebruik het product binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland

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

EU/1/14/921/004

EU/1/14/921/005

EU/1/14/921/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

| |
|--|
| 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS |
|--|

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BiResp Spiromax 320 microgram/9 microgram inhalatiepoeder

budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

Voor inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 1 inhalator

6. OVERIGE

Houd het dopje van het mondstuk gesloten en gebruik binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.

Teva Pharma B.V.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BiResp Spiromax 320 mcg/9 mcg inhalatiepoeder

budesonide/formoterolfumaraatdihydraat.

Voor inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 doses

6. OVERIGE

Begin

Teva Pharma B.V.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BiResp Spiromax 160 microgram/4,5 microgram inhalatiepoeder budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BiResp Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BiResp Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BiResp Spiromax bevat twee verschillende werkzame stoffen: budesonide en formoterolfumaraatdihydraat.

- Budesonide behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘corticosteroiden’, of ook ‘steroiden’ wordt genoemd. Het werkt door het verminderen en voorkomen van zwelling en ontsteking in uw longen en helpt om het ademen makkelijker te maken.
- Formoterolfumaraatdihydraat behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘langwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten’ of ‘luchtwegverwijders’ worden genoemd. Het werkt door de spieren in uw luchtwegen te ontspannen. Dit helpt om de luchtwegen open te maken en hierdoor kunt u gemakkelijker ademen.

BiResp Spiromax mag alleen worden voorgeschreven voor gebruik bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 jaar en ouder.

Uw arts heeft u dit geneesmiddel voorgeschreven om astma of chronische obstructieve longziekte (COPD) te behandelen.

Astma

BiResp Spiromax kan op twee verschillende wijzen voor astma worden voorgeschreven.

a) Er kunnen u twee astma-inhalatoren worden voorgeschreven: BiResp Spiromax samen met een afzonderlijke inhalator met een kortwerkende luchtwegverwijder voor ‘reliever’-gebruik (ter verlichting van acute benauwdheidsklachten), zoals salbutamol.

- Gebruik BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma, zoals kortademigheid en piepende ademhaling (‘wheezing’), te voorkomen.
- Gebruik de ‘reliever’-inhalator als u verschijnselen van astma krijgt, om het ademen weer gemakkelijker te maken.

b) Er kan u BiResp Spiromax worden voorgeschreven als uw enige astma-inhalator.

- Gebruik BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma, zoals kortademigheid en piepende ademhaling ('wheezing'), te voorkomen.
- Gebruik BiResp Spiromax ook als u extra inhalaties of puffs nodig heeft voor het verlichten van de verschijnselen van astma, om het ademen weer gemakkelijker te maken en als u dit met uw arts heeft afgesproken ook om te voorkomen dat u verschijnselen van astma krijgt (bijvoorbeeld bij lichamelijke inspanning of blootstelling aan iets waar u allergisch voor kan zijn (allergenen)). U heeft hier geen afzonderlijke inhalator voor nodig.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

COPD is een chronische aandoening van de luchtwegen in de longen die vaak wordt veroorzaakt door het roken van sigaretten. Verschijnselen zijn onder meer kortademigheid, hoesten, pijn op de borst en ophoesten van slijm. BiResp Spiromax kan ook worden gebruikt om de verschijnselen van ernstige COPD te behandelen, maar alleen bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt indien:

- u suikerziekte (diabetes) heeft.
- u een longinfectie heeft.
- u hoge bloeddruk heeft of als u ooit hartklachten heeft gehad (waaronder een onregelmatige hartslag, een zeer snelle pols, vernauwing van de slagaders of hartfalen).
- u problemen met uw schildklier of bijniere heeft.
- u een lage kaliumspiegel in het bloed heeft.
- u ernstige leverproblemen heeft.
- u regelmatig alcohol drinkt.

Als u steroïde tabletten voor uw astma of COPD heeft gebruikt, kan uw arts het aantal tabletten dat u neemt verminderen zodra u BiResp Spiromax begint te gebruiken. Als u gedurende lange tijd steroïde tabletten heeft genomen, zal uw arts regelmatig een bloedonderzoek willen laten uitvoeren. Bij het afbouwen van steroïde tabletten, kunt u zich in het algemeen onwel voelen, hoewel de verschijnselen in de borstkas kunnen verbeteren. U kunt last krijgen van verschijnselen zoals een verstopte neus of een loopneus, zwakte of gewrichtspijn of spierpijn en huiduitslag (eczeem). Als een van deze verschijnselen u last veroorzaken, of als zich verschijnselen voordoen zoals hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid of braken (overgeven), neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts. U moet mogelijk andere geneesmiddelen gebruiken als u allergische of artritisverschijnselen ontwikkelt. U dient met uw arts te praten als u zich zorgen maakt of u wel moet doorgaan met het gebruik van BiResp Spiromax.

Uw arts kan overwegen om steroïde tabletten aan uw gebruikelijke behandeling toe te voegen als u een ziekte, zoals een infectie in de borstkas, heeft of voor een operatie.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BiResp Spiromax nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Stel met name uw arts of apotheker op de hoogte als u de volgende geneesmiddelen neemt:

- Bètablokkers (zoals atenolol of propranolol voor hoge bloeddruk of een hartaandoening), inclusief oogdruppels (zoals timolol voor glaucoom).
- Oxytocine, dat aan zwangere vrouwen wordt gegeven om de bevalling op te wekken.
- Geneesmiddelen voor een snelle of onregelmatige hartslag (zoals kinidine, disopyramide, procainamide en terfenadine).
- Geneesmiddelen zoals digoxine, die vaak worden gebruikt om hartfalen te behandelen.
- Diuretica, ook bekend als ‘plaspillen’ (zoals furosemide). Deze worden gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen.
- Steroïde tabletten die via de mond worden ingenomen (zoals prednisolon).
- Xanthinederivaten (zoals theofylline of aminofylline). Deze worden vaak gebruikt om astma te behandelen.
- Andere luchtwegverwijders (zoals salbutamol).
- Tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline) en het antidepressivum nefazodon.
- Middelen tegen onder andere een depressieve stemming, zoals MAO-remmers en geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen (zoals het antibioticum furazolidon en het chemotherapiegeneesmiddel procarbazine).
- Middelen tegen psychose met fenothiazines (zoals chloorpromazine en prochloorperazine).
- Geneesmiddelen die ‘HIV-proteaseremmers’ worden genoemd (zoals ritonavir) om een HIV-infectie te behandelen.
- Geneesmiddelen tegen infecties (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine en telitromycine).
- Geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson (zoals levodopa).
- Geneesmiddelen voor schildklierproblemen (zoals levothyroxine).

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van BiResp Spiromax vergroten en het kan zijn dat uw arts u zorgvuldig wil controleren als u deze geneesmiddelen gebruikt (waaronder enkele geneesmiddelen voor HIV: ritonavir, cobicistat).

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is, of als u niet zeker bent, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BiResp Spiromax gaat gebruiken.

Stel uw arts, apotheker of verpleegkundige ook op de hoogte als u een algehele narcose moet hebben voor een operatie of een tandheelkundige ingreep. Dit om het mogelijke risico te verkleinen dat dit middel invloed heeft op het narcosemiddel dat u krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel NIET tenzij uw arts u dat zegt.
- Als u zwanger wordt terwijl u BiResp Spiromax gebruikt, moet u NIET met BiResp Spiromax stoppen maar **onmiddellijk met uw arts overleggen**.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BiResp Spiromax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

BiResp Spiromax bevat lactose

Lactose is een soort suiker dat in melk voorkomt. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Het is belangrijk om de BiResp Spiromax elke dag te gebruiken, zelfs als u op het moment geen verschijnselen van astma of COPD heeft.
- Als u BiResp Spiromax voor astma gebruikt, zal uw arts uw verschijnselen regelmatig willen controleren.

Astma

BiResp Spiromax kan op twee verschillende manieren voor astma worden voorgeschreven. De hoeveelheid BiResp Spiromax die u gebruikt en wanneer u die moet gebruiken hangt af van hoe het aan u is voorgeschreven.

- Als u BiResp Spiromax en een ‘reliever’-inhalator met snelwerkende luchtwegverwijder is voorgeschreven, lees dan de rubriek ‘**(A) Gebruik van BiResp Spiromax en een ‘reliever’-inhalator.**
- Als u BiResp Spiromax als uw enige inhalator is voorgeschreven, lees dan de rubriek ‘**(B) Gebruik van BiResp Spiromax als uw enige astma-inhalator**’.

(A) Gebruik van BiResp Spiromax en een ‘reliever’-inhalator

Gebruik uw BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma te voorkomen.

Aanbevolen dosering:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder):

- 1 of 2 inhalaties (puffen), tweemaal daags, in de ochtend en avond genomen.

Uw arts kan dit verhogen tot 4 inhalaties, tweemaal daags.

Als uw verschijnselen goed onder controle zijn gebracht, kan uw arts u vragen om uw geneesmiddel eenmaal daags te gebruiken.

Jongeren (in de leeftijd van 12 jaar en ouder)

1 of 2 inhalaties tweemaal daags.

Uw arts zal u helpen om uw astma onder controle te houden en de dosering van dit geneesmiddel aanpassen naar de laagste doses die uw astma onder controle houdt. Als uw arts van oordeel is dat u een lagere dosis nodig heeft dan beschikbaar is in de BiResp Spiromax, kan hij of zij een alternatieve inhalator voorschrijven met dezelfde actieve bestanddelen als in de BiResp Spiromax, maar met een lagere dosis van het corticosteroïd. Als uw verschijnselen goed onder controle zijn gebracht, kan uw arts u vragen om uw geneesmiddel eenmaal daags te gebruiken. Pas het aantal door uw arts voorgeschreven inhalaties echter niet aan zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik uw ‘reliever’-inhalator met snelwerkende luchtwegverwijder om de acute verschijnselen van astma te verlichten wanneer ze gebeuren.

Houd uw ‘reliever’-inhalator altijd bij u en gebruik het om plotselinge aanvallen van kortademigheid en piepende ademhaling (‘wheezing’) te verlichten. Gebruik BiResp Spiromax niet om deze verschijnselen van astma te behandelen.

(B) Gebruik van BiResp Spiromax als uw enige astma-inhalator

Gebruik BiResp Spiromax alleen op deze wijze als uw arts u dat heeft verteld.

Gebruik uw BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma te voorkomen.

Aanbevolen dosering

Volwassenen en jongeren (in de leeftijd van 12 jaar en ouder)

- 1 inhalatie in de ochtend **en** 1 inhalatie in de avond
- of
- 2 inhalaties in de ochtend
- of
- 2 inhalaties in de avond

Uw arts kan dit verhogen tot 2 inhalaties, tweemaal daags.

Gebruik BiResp Spiromax ook ter verlichting van de acute verschijnselen van astma wanneer ze zich voordoen en om te voorkomen dat u verschijnselen van astma krijgt (bijvoorbeeld bij lichamelijke inspanning of blootstelling aan iets waar u allergisch voor kan zijn (allergenen)).

- Als u verschijnselen van astma krijgt, neem dan 1 inhalatie en wacht een paar minuten.
- Als u zich niet beter voelt neemt u nog een inhalatie.
- Neem niet meer dan 6 inhalaties in één keer.

Houd uw BiResp Spiromax altijd bij u en gebruik het om plotselinge aanvallen van kortademigheid en piepende ademhaling ('wheezing') te verlichten.

Een totale dagelijkse dosis van meer dan 8 inhalaties is normaal gesproken niet nodig. Uw arts kan u echter toestaan om voor een beperkte tijd maximaal 12 inhalaties per dag te gebruiken.

Als u regelmatig 8 of meer inhalaties per dag nodig heeft, maak dan een afspraak om uw arts te zien. Hij/zij moet misschien uw behandeling wijzigen.

Gebruik in totaal NIET meer dan 12 inhalaties in 24 uur.

Als u tijdens inspanning astmaverschijnselen krijgt, gebruik BiResp Spiromax dan zoals hier voorgeschreven. Gebruik BiResp Spiromax echter niet voorafgaand aan de inspanning om verschijnselen van astma te voorkomen.

Het is belangrijk dat u met uw arts het gebruik van BiResp Spiromax voor het voorkomen van verschijnselen van astma bespreekt; hoe vaak u lichamelijke inspanning levert of hoe vaak u aan allergenen wordt blootgesteld, kan van invloed zijn op de behandeling die u krijgt voorgeschreven.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Aanbevolen dosering:

Alleen volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder):
- 2 inhalaties tweemaal daags, in de ochtend en avond genomen.

Uw arts kan ook een andere luchtwegverwijder voor uw COPD ziekte voorschrijven, bijvoorbeeld een anticholinergicum (zoals tiotropium of ipratropiumbromide).

Het voorbereiden van uw nieuwe BiResp Spiromax

Voordat u uw nieuwe BiResp Spiromax **voor het eerst** gebruikt, moet u het als volgt voorbereiden voor gebruik:

- Open het foliezakje door het bij de inkeping aan de bovenkant van het foliezakje open te scheuren en neem de inhalator eruit.
- Controleer de dosisindicator om te zien of er 120 doses in de inhalator zitten.
- Schrijf de datum waarop u de folieverpakking opende op het etiket van de inhalator.
- Uw inhalator vóór gebruik niet schudden.

Hoe inhaleert u

Elke keer dat u een inhalatie nodig heeft, volgt u de onderstaande instructies.

1. **Houd uw inhalator** met het halfdoorzichtige wijnrode dopje van het mondstuk naar beneden.

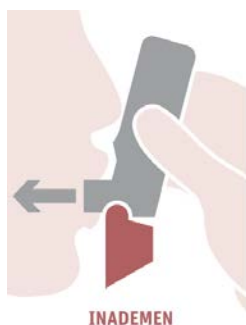


2. Open het dopje van het mondstuk door het naar beneden te vouwen tot u één luide klik hoort. Uw geneesmiddel is nu afgemeten. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.



3. Langzaam uitademen (zo ver als comfortabel is). Niet door uw inhalator uitademen.
4. Plaats het mondstuk tussen uw tanden. Niet op het mondstuk bijten. Sluit uw lippen rond het mondstuk. Let op dat u de luchtgaatjes niet blokkeert.

Adem zo diep en krachtig als u kunt in door uw mond.



5. Haal uw inhalator uit uw mond. Het is mogelijk dat u een smaakje proeft wanneer u uw inhalatie gebruikt.
6. Houd uw adem gedurende 10 seconden in of zolang als comfortabel is.

7. **Adem vervolgens langzaam uit** (niet door de inhalator uitademen). **Sluit het dopje op het mondstuk.**



Herhaal stap 1 tot en met 7 als u een tweede inhalatie moet hebben.

Spoel na elke dosis uw mond met water en spuug het uit.

Probeer niet uw inhalator uit elkaar te halen, of het dopje van het mondstuk er af te halen of af te draaien. Het is aan uw inhalator bevestigd en moet er niet afgehaald worden. Gebruik uw Spiromax niet als het beschadigd is of als het mondstuk van uw Spiromax is losgeraakt. Open en sluit het dopje van het mondstuk niet tenzij u op het punt staat een inhalatie te gebruiken.

Reinigen van uw Spiromax

Houd uw Spiromax droog en schoon.

Indien nodig kunt u het mondstuk van uw Spiromax na gebruik schoonvegen met een droog doekje of tissue.

Wanneer moet u met een nieuwe Spiromax beginnen

- De dosisindicator laat u zien hoeveel doses (inhalaties) er nog in uw inhalator zitten, beginnend met 120 als hij vol is en eindigend met 0 (nul) als hij leeg is.



- De dosisindicator, achterop de inhalator, laat het aantal resterende inhalaties in even aantallen zien. De ruimtes tussen de even aantallen staan voor het oneven aantal resterende inhalaties.
- Voor resterende inhalaties van 20 en lager naar '8', '6', '4', '2' worden de getallen in het rood op een witte achtergrond weergegeven. Als de getallen in het venstertje rood worden, dient u uw arts te raadplegen en een nieuwe inhalator te krijgen.

NB:

- Het mondstuk klikt nog wel zelfs als uw Spiromax leeg is.
- Als u het mondstuk opent en sluit zonder een inhalatie te gebruiken, registreert de dosisindicator dat wel als een telling. Deze dosis wordt veilig in de inhalator bewaard tot het tijd is voor de volgende inhalatie. Het is onmogelijk om in één inhalatie per ongeluk extra geneesmiddel te nemen of een dubbele dosis.
- Houd het mondstuk altijd gesloten tenzij u op het punt staat een inhalatie te gebruiken.

Belangrijke informatie over verschijnselen van uw astma of COPD

Als u denkt dat u buiten adem raakt of kortademig bent als u BiResp Spiromax gebruikt, moet u de BiResp Spiromax blijven gebruiken, maar zo spoedig mogelijk naar uw arts gaan omdat u mogelijk een extra behandeling nodig heeft.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als:

- uw ademhaling slechter wordt of als u 's nachts vaak wakker wordt met kortademigheid of piepende ademhaling ('wheezing').
- u 's morgens een beklemmend gevoel op de borst krijgt of het beklemmende gevoel langer duurt dan normaal.

Deze verschijnselen kunnen betekenen dat uw astma of COPD niet voldoende onder controle is gebracht en u moet mogelijk **onmiddellijk** een andere of een extra behandeling krijgen.

Zodra uw astma goed onder controle is gebracht kan uw arts overwegen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verminderen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is belangrijk dat u de doses volgens het voorschrift van uw arts neemt. U dient uw voorgeschreven aantal doses niet zonder medisch advies te overschrijden.

Heeft u te veel BiResp Spiromax gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies. De meest voorkomende verschijnselen die kunnen optreden nadat u meer BiResp Spiromax gebruikt dan u zou moeten, zijn beven, hoofdpijn of een snelle hartslag.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent een dosis te nemen, doe dit dan zo snel als u het zich herinnert. Neem **geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem die dan op het gebruikelijke tijdstip.

Als u een piepende ademhaling ('wheezing') krijgt of kortademig wordt, of andere verschijnselen van een astma-aanval krijgt, **gebruik dan uw 'reliever'-inhalator voor verlichting van de verschijnselen zoals voorgeschreven**, en raadpleeg vervolgens een arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van uw inhalator zonder uw arts eerst op de hoogte te stellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als een van het volgende u overkomt, stop dan met het gebruik van BiResp Spiromax en overleg onmiddellijk met uw arts:

Zeldzame bijwerkingen: kunnen optreden bij 1 op 1000 mensen

- Zwellen van het gezicht, vooral rond uw mond (tong en/of keel en/of moeite met slikken) of netelroos samen met moeilijke ademhaling (angio-oedeem) en/of een plotseling gevoel van flauwte. Dit kan betekenen dat u een allergische reactie heeft. Hierbij kunnen ook huiduitslag en jeuk voorkomen.

- Bronchospasmen (verkramping van de spieren in de luchtwegen wat een piepende ademhaling ('wheezing') en kortademigheid veroorzaakt). Als de piepende ademhaling plotseling begint nadat u dit geneesmiddel gebruikt, stop dan met het middel en overleg **onmiddellijk met uw arts** (zie hieronder).

Zeer zeldzame bijwerkingen: kunnen optreden bij maximaal 1 op 10.000 mensen

- Plotselinge, onverwachte en acute piepende ademhaling ('wheezing') en/of kortademigheid onmiddellijk na het gebruik van uw inhalator. Als een van deze verschijnselen (ook wel 'paradoxale bronchospasmen' genoemd) zich voordoet, **stop dan onmiddellijk met de BiResp Spiromax** en gebruik uw aparte inhalator met kortwerkende luchtwegverwijder als u die heeft. Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts omdat uw behandeling mogelijk gewijzigd moet worden.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak: kunnen optreden bij 1 op 10 mensen

- Hartkloppingen (u voelt uw hart kloppen), trillen of schudden. Als deze effecten optreden zijn ze meestal licht en verdwijnen meestal als u doorgaat met het gebruik van BiResp Spiromax.
- Spruw (een schimmelinfectie) in de mond. Dit komt waarschijnlijk minder vaak voor als u na het gebruik van uw geneesmiddel uw mond met water spoelt.
- Lichte keelpijn, hoesten en een hese stem.
- Hoofdpijn.
- Pneumonie (longinfectie) bij COPD-patiënten (vaak voorkomende bijwerking).

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen tijdens het gebruik van BiResp Spiromax - dit kunnen verschijnselen van een longinfectie zijn:

- koorts of koude rillingen
- verhoogde productie van slijm, verandering van de kleur van het slijm
- vaker hoesten of meer ademhalingsmoeilijkheden.

Soms: kunnen optreden bij 1 op 100 mensen

- Rusteloos gevoel, nerveus, onrustig, angstig of boos
- Verstoorde slaap
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Een snelle hartslag
- Blauwe plekken op de huid
- Spierkrampen
- Wazig zien.

Zelden: kunnen optreden bij 1 op 1000 mensen

- Lage kaliumspiegel in uw bloed
- Onregelmatige hartslag.

Zeer zelden: kunnen optreden bij 1 op 10.000 mensen

- Depressie
- Gedragsveranderingen, vooral bij kinderen
- Pijn op de borst of beklemmend gevoel op de borst (angina pectoris)
- Verstoring van het elektrisch systeem van het hart die geen verschijnselen veroorzaakt (verlenging van het QTc-interval)
- Een toename van de hoeveelheid suiker (glucose) in uw bloed, wat wordt aangetoond door een bloedtest
- Smaakveranderingen, zoals een onaangename smaak in de mond
- Veranderingen in uw bloeddruk.

Inhalatiecorticosteroïden kunnen invloed hebben op de normale productie van steroïde hormonen in uw lichaam, vooral als u gedurende langere tijd hoge doses gebruikt. De effecten zijn onder andere:

- Veranderingen in botmineraaldichtheid (dunner worden van de botten)
- Cataract (vertroebeling van de lens in het oog)
- Glaucoom (verhoogde druk in het oog)
- Vertraagde groei bij kinderen en pubers
- Een effect op de bijnier (een kleine klier naast de nieren). Verschijnselen van bijniersuppressie kunnen vermoeidheid, zwakte, maagproblemen, waaronder misselijkheid, braken, pijn en diarree, en donkere verkleuring van de huid en gewichtsverlies zijn.

Deze effecten doen zich zeer zelden voor en zijn veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroïden dan met orale corticosteroïde tabletten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket of de doos van uw inhalator na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C. **Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking.**
- **Gebruik het product binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.** Gebruik het etiket op de inhalator om de datum waarop u de folieverpakking opende, te noteren.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn budesonide en formoterolfumaraatdihydraat. Elke afgegeven (geïnhaleerde) dosis bevat 160 microgram budesonide en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 200 microgram budesonide en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
- De andere stof in dit middel is lactosemonohydraat, dat melkeiwitten bevat (zie rubriek 2 onder 'BiResp Spiromax bevat lactose').

Hoe ziet BiResp Spiromax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BiResp Spiromax is een inhalatiepoeder.

Elke BiResp Spiromax inhalator bevat 120 inhalaties en heeft een witte kast met een halfdoorzichtig wijnrood dopje op het mondstuk.

Verpakkingen van 1, 2 en 3 inhalatoren. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland.

Fabrikant

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

BiResp Spiromax 320 microgram/9 microgram inhalatiepoeder budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BiResp Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie?

1. Wat is BiResp Spiromax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BiResp Spiromax bevat twee verschillende werkzame stoffen: budesonide en formoterolfumaraatdihydraat.

- Budesonide behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘corticosteroiden’ of ook ‘steroiden’ wordt genoemd. Het werkt door het verminderen en voorkomen van zwelling en ontsteking in uw longen en helpt om het ademen makkelijker te maken.
- Formoterolfumaraatdihydraat behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘langwerkende β_2 -adrenoceptoragonisten’ of ‘luchtwegverwijders’ worden genoemd. Het werkt door de spieren in uw luchtwegen te ontspannen. Dit helpt om de luchtwegen open te maken en hierdoor kunt u gemakkelijker ademen.

BiResp Spiromax mag alleen worden voorgeschreven voor gebruik bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 jaar en ouder.

Uw arts heeft u dit geneesmiddel voorgeschreven om astma of chronische obstructieve longziekte (COPD) te behandelen.

Astma

Voor gebruik bij astma zal uw arts BiResp Spiromax samen met een afzonderlijke inhalator met een snelwerkende luchtwegverwijder voor “reliever”-gebruik (ter verlichting van acute benauwdheidsklachten), zoals salbutamol voorschrijven.

- Gebruik BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma, zoals kortademigheid en piepende ademhaling (‘wheezing’), te voorkomen.
- Gebruik de “reliever”-inhalator als u verschijnselen van astma krijgt, om het ademen weer gemakkelijker te maken.

Gebruik de BiResp Spiromax 320/9 microgram niet als een “reliever”-inhalator.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

COPD is een chronische aandoening van de luchtwegen in de longen die vaak wordt veroorzaakt door het roken van sigaretten. Verschijnselen zijn onder meer kortademigheid, hoesten, pijn op de borst en ophoesten van slijm. BiResp Spiromax kan ook worden gebruikt om de verschijnselen van ernstige COPD te behandelen, maar alleen bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt indien:

- u suikerziekte (diabetes) heeft.
- u een longinfectie heeft.
- u hoge bloeddruk heeft of als u ooit hartklachten heeft gehad (waaronder een onregelmatige hartslag, een zeer snelle pols, vernauwing van de slagaders of hartfalen).
- u problemen met uw schildklier of bijniere heeft.
- u een lage kaliumspiegel in het bloed heeft.
- u ernstige leverproblemen heeft.
- u regelmatig alcohol drinkt.

Als u steroïde tabletten voor uw astma of COPD heeft gebruikt, kan uw arts het aantal tabletten dat u neemt verminderen zodra u BiResp Spiromax begint te gebruiken. Als u gedurende lange tijd steroïde tabletten heeft genomen, zal uw arts regelmatig een bloedonderzoek willen laten uitvoeren. Bij het afbouwen van steroïde tabletten, kunt u zich in het algemeen onwel voelen, hoewel de verschijnselen in de borstkas kunnen verbeteren. U kunt last krijgen van verschijnselen zoals een verstopte neus of een loopneus, zwakte of gewrichtspijn of spierpijn en huiduitslag (eczeem). Als een van deze verschijnselen u last veroorzaken, of als zich verschijnselen voordoen zoals hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid of braken (overgeven), neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts. U moet mogelijk andere geneesmiddelen gebruiken als u allergische of artritisverschijnselen ontwikkelt. U dient met uw arts te praten als u zich zorgen maakt of u wel moet doorgaan met het gebruik van BiResp Spiromax.

Uw arts kan overwegen om steroïde tabletten aan uw gebruikelijke behandeling toe te voegen als u een ziekte, zoals een infectie in de borstkas, heeft of voor een operatie.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BiResp Spiromax nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Stel met name uw arts of apotheker op de hoogte als u de volgende geneesmiddelen neemt:

- Bètablokkers (zoals atenolol of propranolol voor hoge bloeddruk of een hartaandoening), inclusief oogdruppels (zoals timolol voor glaucoom).
- Oxytocine, dat aan zwangere vrouwen wordt gegeven om de bevalling op te wekken.
- Geneesmiddelen voor een snelle of onregelmatige hartslag (zoals kinidine, disopyramide, procainamide en terfenadine).
- Geneesmiddelen zoals digoxine, die vaak worden gebruikt om hartfalen te behandelen.
- Diuretica, ook bekend als 'plaspillen' (zoals furosemide). Deze worden gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen.

- Steroïde tabletten die via de mond worden ingenomen (zoals prednisolon).
- Xanthinederivaten (zoals theofylline of aminofylline). Deze worden vaak gebruikt om astma te behandelen.
- Andere luchtwegverwijders (zoals salbutamol).
- Tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline) en het anti-depressivum nefazodon.
- Middelen tegen onder andere een depressieve stemming, zoals MAO-remmers en geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen (zoals het antibioticum furazolidon en het chemotherapiegeneesmiddel procarbazine).
- Middelen tegen psychose met fenothiazines (zoals chloorpromazine en prochloorperazine).
- Geneesmiddelen die ‘HIV-proteaseremmers’ worden genoemd (zoals ritonavir) om een HIV-infectie te behandelen.
- Geneesmiddelen tegen infecties (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine en telitromycine).
- Geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson (zoals levodopa).
- Geneesmiddelen voor schildklierproblemen (zoals levothyroxine).

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van BiResp Spiromax vergroten en het kan zijn dat uw arts u zorgvuldig wil controleren als u deze geneesmiddelen gebruikt (waaronder enkele geneesmiddelen voor HIV: ritonavir, cobicistat).

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is, of als u niet zeker bent, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BiResp Spiromax gaat gebruiken.

Stel uw arts, apotheker of verpleegkundige ook op de hoogte als u een algehele narcose moet hebben voor een operatie of een tandheelkundige ingreep. Dit om het mogelijke risico te verkleinen dat dit middel invloed heeft op het narcosemiddel dat u krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit geneesmiddel NIET tenzij uw arts u dat zegt.
- Als u zwanger wordt terwijl u BiResp Spiromax gebruikt, moet u NIET met BiResp Spiromax stoppen maar **onmiddellijk met uw arts overleggen**.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BiResp Spiromax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

BiResp Spiromax bevat lactose

Lactose is een soort suiker dat in melk voorkomt. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

- Het is belangrijk om de BiResp Spiromax elke dag te gebruiken, zelfs als u op het moment geen verschijnselen van astma of COPD heeft.
- Als u BiResp Spiromax voor astma gebruikt, zal uw arts uw verschijnselen regelmatig willen controleren.

Astma

Gebruik uw BiResp Spiromax elke dag. Dit helpt om de verschijnselen van astma te voorkomen.

Aanbevolen dosering:

Volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder)

1 inhalatie (puf), tweemaal daags, in de ochtend en avond genomen.

Uw arts kan dit verhogen tot 2 inhalaties, tweemaal daags.

Als uw verschijnselen goed onder controle zijn gebracht, kan uw arts u vragen om uw geneesmiddel eenmaal daags te gebruiken.

Jongeren (in de leeftijd van 12 jaar en ouder)

1 inhalatie tweemaal daags.

Uw arts zal u helpen om uw astma onder controle te houden en de dosering van dit geneesmiddel aanpassen naar de laagste doses die uw astma onder controle houdt. Als uw arts van oordeel is dat u een lagere dosis nodig heeft dan beschikbaar is in de BiResp Spiromax, kan hij of zij een alternatieve inhalator voorschrijven met dezelfde actieve bestanddelen als in de BiResp Spiromax maar met een lagere dosis van het corticosteroïd. Als uw verschijnselen goed onder controle zijn gebracht, kan uw arts u vragen om uw geneesmiddel eenmaal daags te gebruiken. Pas het aantal door uw arts voorgeschreven inhalaties echter niet aan zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gebruik uw aparte inhalator met snelwerkende luchtwegverwijder om de acute verschijnselen van astma te verlichten wanneer ze gebeuren.

Houd uw “reliever”-inhalator altijd bij u en gebruik het om plotselinge aanvallen van kortademigheid en piepende ademhaling (‘wheezing’) te verlichten. Gebruik BiResp Spiromax niet om deze verschijnselen van astma te behandelen. Het is belangrijk dat u met uw arts het gebruik van BiResp Spiromax voor het voorkomen van verschijnselen van astma bespreekt; hoe vaak u lichamelijke inspanning levert of hoe vaak u aan allergenen wordt blootgesteld, kan van invloed zijn op de behandeling die u krijgt voorgeschreven.

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Aanbevolen dosering:

Alleen volwassenen (in de leeftijd van 18 jaar en ouder)

- 1 inhalatie tweemaal daags, in de ochtend en avond genomen.

Uw arts kan ook een andere luchtwegverwijder voor uw COPD voorschrijven, bijvoorbeeld een anticholinergicum (zoals tiotropium of ipratropiumbromide).

Het voorbereiden van uw nieuwe BiResp Spiromax

Voordat u uw nieuwe BiResp Spiromax **voor het eerst** gebruikt, moet u het als volgt voorbereiden voor gebruik:

- Open het foliezakje door het bij de inkeping aan de bovenkant van het foliezakje open te scheuren en neem de inhalator eruit.
- Controleer de dosisindicator om te zien of er 60 doses in de inhalator zitten.
- Schrijf de datum waarop u de folieverpakking opende op het etiket van de inhalator.
- Uw inhalator vóór gebruik niet schudden.

Hoe inhaleert u

Elke keer dat u een inhalatie nodig heeft, volgt u de onderstaande instructies.

1. **Houd uw inhalator** met het halfdoorzichtige wijnrode dopje van het mondstuk naar beneden.

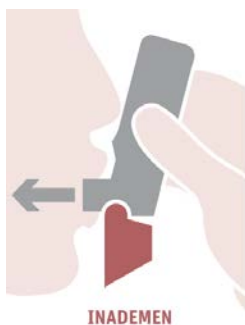


2. Open het dopje van het mondstuk door het naar beneden te vouwen tot u één luide klik hoort. Uw geneesmiddel is nu afgemeten. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.



3. Langzaam uitademen (zo ver als comfortabel is). Niet door uw inhalator uitademen.
4. Plaats het mondstuk tussen uw tanden. Niet op het mondstuk bijten. Sluit uw lippen rond het mondstuk. Let op dat u de luchtgaatjes niet blokkeert.

Adem zo diep en krachtig als u kunt in door uw mond.



5. Haal uw inhalator uit uw mond. Het is mogelijk dat u een smaakje proeft wanneer u uw inhalatie gebruikt.
6. Houd uw adem gedurende 10 seconden in of zolang als comfortabel is.

7. **Adem vervolgens langzaam uit** (niet door de inhalator uitademen). **Sluit het dopje op het mondstuk.**



Herhaal stap 1 tot en met 7 als u een tweede inhalatie moet hebben.

Spoel na elke dosis uw mond met water en spuug het uit.

Probeer niet uw inhalator uit elkaar te halen, of het dopje van het mondstuk er af te halen of af te draaien. Het is aan uw inhalator bevestigd en moet er niet afgehaald worden. Gebruik uw Spiromax niet als het beschadigd is of als het mondstuk van uw Spiromax is losgeraakt. Open en sluit het dopje van het mondstuk niet tenzij u op het punt staat een inhalatie te gebruiken.

Reinigen van uw Spiromax

Houd uw Spiromax droog en schoon.

Indien nodig kunt u het mondstuk van uw Spiromax na gebruik schoonvegen met een droog doekje of tissue.

Wanneer moet u met een nieuwe Spiromax beginnen

- De dosisindicator laat u zien hoeveel doses (inhalaties) er nog in uw inhalator zitten, beginnend met 60 als hij vol is en eindigend met 0 (nul) als hij leeg is.



- De dosisindicator, achterop de inhalator, laat het aantal resterende inhalaties in even aantallen zien. De ruimtes tussen de even aantallen staan voor het oneven aantal resterende inhalaties.
- Voor resterende inhalaties van 20 en lager naar '8', '6', '4', '2' worden de getallen in het rood op een witte achtergrond weergegeven. Als de getallen in het venstertje rood worden, dient u uw arts te raadplegen en een nieuwe inhalator te krijgen.

NB:

- Het mondstuk klikt nog wel zelfs als uw Spiromax leeg is.

- Als u het mondstuk opent en sluit zonder een inhalatie te gebruiken, registreert de dosisindicator dat wel als een telling. Deze dosis wordt veilig in de inhalator bewaard tot het tijd is voor de volgende inhalatie. Het is onmogelijk om in één inhalatie per ongeluk extra geneesmiddel te nemen of een dubbele dosis.
- Houd het mondstuk altijd gesloten tenzij u op het punt staat een inhalatie te gebruiken.

Belangrijke informatie over verschijnselen van uw astma of COPD

Als u denkt dat u buiten adem raakt of kortademig bent als u BiResp Spiromax gebruikt, moet u de BiResp Spiromax blijven gebruiken, maar zo spoedig mogelijk naar uw arts gaan omdat u mogelijk een extra behandeling nodig heeft.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als:

- uw ademhaling slechter wordt of als u 's nachts vaak wakker wordt met kortademigheid of piepende ademhaling ('wheezing').
- u 's morgens een beklemmend gevoel op de borst krijgt of het beklemmende gevoel langer duurt dan normaal.

Deze verschijnselen kunnen betekenen dat uw astma of COPD niet voldoende onder controle is gebracht en u moet mogelijk **onmiddellijk** een andere of een extra behandeling krijgen.

Zodra uw astma goed onder controle is gebracht kan uw arts overwegen om de dosis BiResp Spiromax geleidelijk te verminderen.

Heeft u teveel van dit middel gebruikt?

Het is belangrijk dat u de doses volgens het voorschrift van uw arts neemt. U dient uw voorgeschreven aantal doses niet zonder medisch advies te overschrijden.

Heeft u teveel BiResp Spiromax gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies. De meest voorkomende verschijnselen die kunnen optreden nadat u meer BiResp Spiromax gebruikt dan u zou moeten zijn beven, hoofdpijn of een snelle hartslag.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent een dosis te nemen, doe dit dan zo snel als u het zich herinnert. Neem echter **geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem die dan op het gebruikelijke tijdstip.

Als u een piepende ademhaling ('wheezing') krijgt of kortademig wordt of andere verschijnselen van een astma-aanval krijgt, **gebruik dan uw "reliever"-inhalator voor verlichting van de verschijnselen zoals voorgeschreven**, raadpleeg vervolgens een arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van uw inhalator zonder uw arts eerst op de hoogte te stellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als een van het volgende u overkomt, stop dan met het gebruik van BiResp Spiromax en overleg onmiddellijk met uw arts:

Zeldzame bijwerkingen: kunnen optreden bij 1 op 1000 mensen

- Zwellen van het gezicht, vooral rond uw mond (tong en/of keel en/of moeite met slikken) of netelroos samen met moeilijke ademhaling (angio-oedeem) en/of een plotseling gevoel van flauwte. Dit kan betekenen dat u een allergische reactie heeft. Hierbij kunnen ook huiduitslag en jeuk voorkomen.
- Bronchospasmen (verkramping van de spieren in de luchtwegen wat een piepende ademhaling en kortademigheid veroorzaakt). Als de piepende ademhaling ('wheezing') plotseling begint nadat u dit geneesmiddel gebruikt, stop dan met het middel en overleg **onmiddellijk met uw arts** (zie hieronder).

Zeer zeldzame bijwerkingen: kunnen optreden bij maximaal 1 op 10.000 mensen

- Plotselinge, onverwachte en acute piepende ademhaling ('wheezing') en/of kortademigheid onmiddellijk na het gebruik van uw inhalator. Als een van deze verschijnselen (ook wel 'paradoxale bronchospasmen' genoemd) zich voordoet, **stop dan onmiddellijk met de BiResp Spiromax** en gebruik uw "reliever"-inhalator met kortwerkende luchtwegverwijder als u die heeft. Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts omdat uw behandeling mogelijk gewijzigd moet worden.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak: kunnen optreden bij 1 op 10 mensen

- Hartkloppingen (u voelt uw hart kloppen), trillen of schudden. Als deze effecten optreden zijn ze meestal licht en verdwijnen meestal als u doorgaat met het gebruik van BiResp Spiromax
- Spruw (een schimmelinfectie) in de mond. Dit komt waarschijnlijk minder vaak voor als u na het gebruik van uw geneesmiddel uw mond met water spoelt
- Lichte keelpijn, hoesten en een hese stem
- Hoofdpijn
- Pneumonie (longinfectie) bij COPD-patiënten (vaak voorkomende bijwerking)

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen tijdens het gebruik van BiResp Spiromax - dit kunnen verschijnselen van een longinfectie zijn:

- koorts of koude rillingen
- verhoogde productie van slijm, verandering van de kleur van het slijm
- vaker hoesten of meer ademhalingsmoeilijkheden.

Soms: kunnen optreden bij 1 op 100 mensen

- Rusteloos gevoel, nerveus, onrustig, angstig of boos
- Verstoorde slaap
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Een snelle hartslag
- Blauwe plekken op de huid
- Spierkrampen
- Wazig zien.

Zelden: kunnen optreden bij 1 op 1000 mensen

- Lage kaliumspiegel in uw bloed
- Onregelmatige hartslag.

Zeer zelden: kunnen optreden bij 1 op 10.000 mensen

- Depressie
- Gedragsveranderingen, vooral bij kinderen
- Pijn op de borst of beklemmend gevoel op de borst (angina pectoris)

- Verstoring van het elektrisch systeem van het hart die geen verschijnselen veroorzaakt (verlenging van het QTc-interval)
- Een toename van de hoeveelheid suiker (glucose) in uw bloed, wat wordt aangetoond door een bloedtest
- Smaakveranderingen, zoals een onaangename smaak in de mond
- Veranderingen in uw bloeddruk.

Inhalatiecorticosteroïden kunnen invloed hebben op de normale productie van steroïde hormonen in uw lichaam, vooral als u gedurende langere tijd hoge doses gebruikt. De effecten zijn onder andere:

- Veranderingen in botmineraaldichtheid (dunner worden van de botten)
- Cataract (vertroebeling van de lens in het oog)
- Glaucoom (verhoogde druk in het oog)
- Vertraagde groei bij kinderen en pubers
- Een effect op de bijnier (een kleine klier naast de nieren). Verschijnselen van bijniersuppressie kunnen vermoeidheid, zwakte, maagproblemen, waaronder misselijkheid, braken, pijn en diarree, en donkere verkleuring van de huid en gewichtsverlies zijn.

Deze effecten doen zich zeer zelden voor en zijn veel minder waarschijnlijk met inhalatiecorticosteroïden dan met orale corticosteroïd tabletten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket of de doos van uw inhalator na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C. **Houd het dopje van het mondstuk gesloten na verwijdering van de folieverpakking.**
- **Gebruik het product binnen 6 maanden na verwijdering van de folieverpakking.** Gebruik het etiket op de inhalator om de datum waarop u de folieverpakking opende, te noteren.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn budesonide en formoterolfumaraatdihydraat. Elke afgegeven (geïnhaleerde) dosis bevat 320 microgram budesonide en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat.
- De andere stof in dit middel is lactosemonohydraat, dat melkeiwitten bevat (zie rubriek 2 onder 'BiResp Spiromax bevat lactose').

Hoe ziet BiResp Spiromax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BiResp Spiromax is een inhalatiepoeder. Elke BiResp Spiromax inhalator bevat 60 inhalaties en heeft een witte kast met een halfdoorzichtig wijnrood dopje op het mondstuk.

Verpakkingen van 1, 2 en 3 inhalatoren. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland.

Fabrikant

Norton (Waterford) Limited
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel.: +34 915624196

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

România

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).