

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SYMBICORT, 160 microgram/4,5 microgram/inhalatie, aerosol, suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke vrijgegeven dosis (uit de aerosol) bevat: budesonide 160 microgram/inhalatie en formoterolfumaraat dihydraat 4,5 microgram/inhalatie.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 200 microgram budesonide/inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraat dihydraat/inhalatie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, suspensie.

Witte suspensie in een aluminium spuitbus geplaatst in een rode houder met een grijze cap.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronisch obstructieve longziekte (COPD)

SYMBICORT is geïndiceerd bij volwassenen, van 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerde expiratoire volume in één seconde (FEV₁) < 70% van de voorspelde normaalwaarde (post-bronchodilator) en met een voorgeschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige behandeling met bronchodilatoren (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: inhalatie.

COPD

Aanbevolen dosis:

Volwassenen: 2 inhalaties tweemaal per dag.

Algemene informatie

Bijzondere patiëntengroepen:

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

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram bij kinderen van 11 jaar of jonger of bij adolescenten van 12 tot 17 jaar bij de symptomatische behandeling van COPD.

Instructies voor een correct gebruik van SYMBICORT

Bij het gebruik van SYMBICORT wordt een hoeveelheid suspensie uit het spuitbusje uitgestoten met hoge snelheid. Wanneer de patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de spuitbus activeert, zal het bestanddeel de ingeademde lucht naar de luchtwegen volgen.

Het gebruik van een voorzetkamer (bv. *AeroChamber Plus Flow Vu* of *AeroChamber Plus*) met Symbicort (aerosol, suspensie) wordt doorgaans aanbevolen, vooral voor patiënten die moeite hebben of waarschijnlijk zullen hebben met de coördinatie tussen inhalatie en activering (zie rubriek 5.2).

Noot: Patiënten moeten instructies krijgen aangaande het juiste gebruik en onderhoud van hun inhalator en voorzetkamer en er moet worden nagegaan of ze een correcte inhalatietechniek gebruiken om een optimale afgifte van geïnhaleerde geneesmiddelen in de longen te garanderen. Het is belangrijk de patiënt erop te wijzen om:

- de gebruiksaanwijzingen in de bijsluiter die bij elke inhalator zit zorgvuldig te lezen.
- indien een voorzetkamer moet worden gebruikt, de instructies voor gebruik in de bijsluiter die in de verpakking van elke voorzetkamer zit, zorgvuldig te lezen.
- wanneer het droogmiddel, dat in de folieverpakking zit, buiten het zakje heeft gelekt, de inhalator niet meer te gebruiken.
- de inhalator tenminste 5 seconden goed te schudden voor elk gebruik, zodat de inhoud goed gemengd wordt.
- de inhalator te activeren voor gebruik door twee keer in de lucht te spuiten wanneer de inhalator nieuw is, wanneer hij langer dan een week niet is gebruikt, of is gevallen.
- de cap van het mondstuk te verwijderen.
- de inhalator goed recht te houden.
- het mondstuk in de mond te plaatsen. Tijdens het langzaam en diep inademen, moet het spuitbusje krachtig ingedrukt worden om zo de medicatie vrij te geven. Doorgaan met inademen en de adem inhouden gedurende ongeveer 10 seconden of zo lang dat het comfortabel blijft. Tegelijkertijd door het mondstuk inademen en het spuitbusje activeren zorgt ervoor dat het actieve bestanddeel in de luchtwegen terecht komt.
- de inhalator opnieuw te schudden en bovenstaande handelingen te herhalen.
- de cap na gebruik terug op het mondstuk te plaatsen.
- de mond te spoelen met water na inhalatie van de voorgeschreven dosis om het risico op schimmel in mond- of keelholte te minimaliseren.
- het mondstuk van de inhalator regelmatig met een schone droge doek schoon te maken, minstens één keer per week.
- geen water te gebruiken voor de inhalator.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies

Patiënten worden aangeraden altijd hun inhalator voor ‘zo nodig’ gebruik bij zich te hebben.

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun SYMBICORT onderhoudsdosering zoals voorgeschreven te gebruiken, ook als zij geen klachten hebben.

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

Het wordt aanbevolen de behandeling met SYMBICORT niet te stoppen zonder toezicht van een arts.

Verslechtering van de ziekte

Wanneer de patiënten de behandeling ondoeltreffend vinden, moet medisch advies ingewonnen worden. Plotselinge en progressieve verslechtering van de COPD-controle is potentieel levensbedreigend. De patiënt moet dan ook dringend medisch onderzocht worden. In dergelijke situaties moet overwogen worden de therapie met corticosteroiden op te drijven, bv. een kuur met orale corticosteroiden of een behandeling met antibiotica indien er een infectie is vastgesteld.

Overschakeling van orale therapie

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

De voordelen van budesonide inhalatiebehandeling beperken normaal gezien de nood aan orale steroïden, maar bij patiënten die overschakelen van orale steroïden kan gedurende een aanzienlijke tijd een risico op verminderde bijnierreserve blijven bestaan. Het herstel kan lange tijd op zich laten wachten na het staken van de behandeling met orale steroïden en daarom kan bij patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en die overgeschakeld worden op budesonide per inhalatie gedurende een aanzienlijke tijd een risico op verminderde bijnierfunctie blijven bestaan. In dergelijke omstandigheden moet de werking van de HPA-as regelmatig opgevolgd worden.

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

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige remmers van CYP3A4 moet vermeden worden (zie rubriek 4.5). Indien dit niet mogelijk is moet het tijdsinterval tussen de toediening van de op elkaar inwerkende geneesmiddelen zo lang mogelijk worden gehouden.

Voorzichtigheid bij speciale ziekten

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

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

Hoge doses β_2 -adrenoceptoragonisten kunnen leiden tot potentieel ernstige hypokaliëmie. Gelijktijdige behandeling met β_2 -adrenoceptoragonisten en geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren of een hypokaliëmisches effect kunnen versterken, bv. xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmerend effect van de β_2 -adrenoceptoragonist. Het wordt geadviseerd de serumkaliumspiegel gedurende deze situaties te controleren.

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

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

Systemische effecten

Met inhalatiecorticosteroïden kunnen systemische effecten optreden, voornamelijk bij hoge doses voorgeschreven gedurende lange periodes. Deze effecten zullen waarschijnlijk veel minder optreden bij een behandeling via inhalatie dan bij orale corticosteroïdtherapie. Mogelijke systemische effecten omvatten het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom en meer zelden psychologische of gedragsproblemen zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressiviteit (vooral bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

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

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

Bijnierfunctie

Behandeling met aanvullende systemische steroiden mag niet plots gestopt worden

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden, vooral hogere dan de aanbevolen doses, kunnen ook aanleiding geven tot klinisch significante bijnieronderdrukking. Daarom moet aanvullende behandeling met systemische corticosteroiden overwogen worden tijdens perioden van stress, zoals ernstige infecties of electieve heekunde. Snelle dosisreductie van steroiden kan een acute bijniercrisis veroorzaken. Symptomen en tekenen die bij een acute bijniercrisis kunnen waargenomen worden kunnen eerder vaag zijn maar kunnen anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, stuipen, hypotensie en hypoglykemie omvatten.

Paradoxaal bronchospasme

Zoals bij andere inhalatietherapieën kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” en kortademigheid na inhalatie. Wanneer de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, dient SYMBICORT direct te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

COPD-populatie

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

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is waarschijnlijk dat sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en HIV proteaseremmers) de plasmaspiegels van budesonide aanzienlijk verhogen en gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is dient het tijdsinterval tussen toediening van de remmer en budesonide zo lang als mogelijk te zijn (rubriek 4.4).

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een enkele dosis van 3 mg) gemiddeld zesvoudig. Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drievoudig verhoogd. Hieruit blijkt dat afscheiding van de tijden van de toediening de stijging in het plasma kan verminderen. De beperkte gegevens over deze interactie voor een hoge dosis geïnhaald budesonide geven aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaald budesonide (een enkele dosis van 1.000 microgram).

Farmacodynamische interacties

Bètablokkers kunnen het effect van formoterol afzwakken of inhiberen. Daarom mag SYMBICORT niet gebruikt worden samen met bètablokkers (inclusief oogdruppels), tenzij er dwingende redenen zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën doen toenemen.

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

Gelijktijdige behandeling met mono-amine oxidase remmers, inclusief bestanddelen met gelijkaardige eigenschappen zoals furazolidone en procarbazine, kunnen hypertensie-reacties uitlokken.

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

Gelijktijdige inname van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen of anticholinergica kan mogelijks leiden tot een additief bronchusverwijdend effect.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

In dierproeven werd er ook betrokkenheid vastgesteld tussen een overmaat prenatale glucocorticosteroiden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire

aandoeningen bij het volwassen dier en permanente wijzigingen in de glucocorticosteroïd-receptor densiteit, de neurotransmitter turn-over en het gedrag bij het blootstellen aan doses beneden het teratogene dosis-interval.

Tijdens de zwangerschap zou SYMBICORT enkel gebruikt mogen worden wanneer de voordelen duidelijk groter zijn dan de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische dosissen worden echter geen effecten verwacht op de zuigeling. Het is niet geweten of formoterol bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er werden kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk van ratten. Het gebruik van SYMBICORT bij vrouwen die borstvoeding geven zou enkel mogen overwogen worden wanneer het te verwachten voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het potentiële effect van budesonide op de vruchtbaarheid. Dierreproductiestudies met formoterol hebben een ietwat verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien SYMBICORT zowel budesonide als formoterol bevat, kunnen bijwerkingen van dezelfde aard voorkomen als deze die gerapporteerd werden voor elk van deze bestanddelen. Er werd geen toename aan bijwerkingen waargenomen wanneer beide bestanddelen samen werden toegediend. De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn farmacologisch te verwachten bijwerkingen van de β_2 -adrenoceptoragonist, zoals tremor en palpitaties. Deze zijn overwegend mild en verdwijnen meestal binnen enkele dagen behandeling.

Bijwerkingen die geassocieerd werden met budesonide of formoterol worden hieronder weergegeven, gerangschikt volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerking</u>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candida-infecties in de mond- en/of keelholte Pneumonie (bij COPD-patiënten)
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoelighedsreacties, zoals exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Ziekte van Cushing, bijniersuppressie, groeiachterstand, verlaagde botdichtheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Depressie, gedragsveranderingen (in het bijzonder bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritme stoornissen, zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukwisselingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Milde irritatie in de keel, hoesten, dysfonie met inbegrip van heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Spijkrampen

Candida-infecties in de mond en/of keelholte zijn een gevolg van de depositie van het geneesmiddel. Het adviseren van de patiënt om de mond te spoelen met water na elke dosis zal het risico verminderen. Een orofaryngeale candida-infectie reageert doorgaans op topische antimycotische behandeling, zonder dat het inhalatiecorticosteroid moet onderbroken worden.

Zoals bij andere inhalatietherapieën kan zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” en kortademigheid na inhalatie. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden. SYMBICORT dient direct te worden gestaakt, de patiënt te

worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten bij inhalatiecorticosteroiden kunnen voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroiden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, onderdrukking van de bijnierfunctie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom. Verhoogde gevoeligheid voor infecties en een verminderd aanpassingsvermogen in stressvolle situaties kunnen ook voorkomen. Effecten zijn vermoedelijk afhankelijk van de dosis, blootstellingstijd, gelijktijdige en eerdere steroidenblootstelling en individuele gevoeligheid.

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

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

Wanneer de therapie met SYMBICORT moet stopgezet worden omwille van een overdosering met de formoterol-component van het geneesmiddel, dan moet een gepaste therapie met inhalatiecorticosteroiden overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor luchtwegaandoeningen: adrenergica, inhalatiemiddelen.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

SYMBICORT bevat formoterol en budesonide, welke verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten vertonen op het vlak van reductie van COPD-exacerbaties.

Budesonide

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

Formoterol

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van SYMBICORT (aerosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram (aerosol, suspensie) voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD is onderzocht in twee 12-maanden durende studies (Studies 001 en 003) en in één 6-maanden durende studie (Studie 002). SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags, werd vergeleken met de corresponderende dosering van formoterolfumaraatdihydraat (4,5 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags) in Studies 001, 002 en 003 en met de corresponderende dosering van budesonide (160 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags) in Studie 002.

De primaire eindpunten waren FEV₁ vóór toediening en FEV₁ een uur ná toediening (Studies 001 en 002) en COPD-exacerbaties (Studie 003). Een totaal van 4887 patiënten met matig tot ernstig COPD werden gerandomiseerd in de 3 studies waarvan 1178 naar SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram. De inclusiecriteria voor elk van de 3 studies waren FEV₁ <50% van de voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder. Mediane FEV₁ ná luchtwegverwijder was bij inclusie in de studies 39% van de voorspelde normaalwaarde.

In Studies 001 en 002 was SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram beter dan placebo voor wat betreft ná toediening FEV₁ (respectievelijk gemiddeld 180 ml en 170 ml verhoging) en vóór toediening FEV₁ (respectievelijk gemiddeld 90 ml en 80 ml verhoging).

In Studies 001 en 002 was SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram ook beter dan formoterol voor wat betreft ná toediening FEV₁ (respectievelijk gemiddeld 30 ml en 40 ml verhoging) en vóór toediening FEV₁ (respectievelijk gemiddeld 40 ml en 40 ml verhoging).

In de 12-maanden durende studie (001) liet SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram een statistisch significante en klinisch relevante verlaging zien van ernstige exacerbaties (gedefinieerd als verslechtering van COPD waarbij orale steroïden en/of ziekenhuisopname nodig was) met een verlaging van 37% van het aantal exacerbaties ($p < 0,001$) vergeleken met placebo en een verlaging van 25% van het aantal exacerbaties ($p = 0,004$) vergeleken met formoterol. SYMBICORT verlaagde significant het risico op een eerste ernstige exacerbatie met 34% vergeleken met placebo ($p < 0,001$) en met 23% vergeleken met formoterol ($p = 0,015$).

SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram verminderde ook significant de kortademigheid, het dagelijkse zonodig medicatie gebruik en het 's nachts wakker worden en verbeterde de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (gemeten door middel van de St. George's Respiratory Questionnaire totale score) vergeleken met placebo in beide studies.

Een serie FEV₁ metingen gedurende 12 uur werd verkregen vanuit een deelgroep van patiënten uit zowel Studie 001 als Studie 002. De mediane tijd tot aanvang van bronchodilatatie (>15% verbetering van FEV₁) werd gezien na 5 minuten bij patiënten die SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram

cregen. Maximale verbetering van FEV₁ vond ongeveer 2 uur ná toediening plaats en het bronchusverwijdend effect ná toediening hield over het algemeen 12 uur aan.

In een tweede 12-maanden durende studie (003) liet SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram statistisch significante verlagingen zien van ernstige exacerbaties vergeleken met formoterol, met een 35% verlaging van het aantal exacerbaties ($p < 0,001$) en een 21% verlaging in het risico op een eerste exacerbatie ($p = 0,026$).

De behandeling werd goed verdragen. Evaluatie van de veiligheid in de 3 studies liet een veiligheidsprofiel zien van SYMBICORT dat overeenkomt met het vastgestelde profiel voor SYMBICORT TURBOHALER en van de geïnhaleerde budesonide en formoterol monoprodukten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van SYMBICORT 160 microgram/4,5 microgram bij kinderen of adolescenten bij de symptomatische behandeling van COPD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van SYMBICORT (aerosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram (twee of vier inhalaties tweemaal daags) gedurende 5 dagen bij gezonde vrijwilligers, steeg de plasmaconcentratie van budesonide over het algemeen proportioneel met de dosis. De accumulatie-index voor de groep die twee inhalaties tweemaal dag kreeg was 1,32 voor budesonide en 1,77 voor formoterol.

In een single-dosis studie werden 12 inhalaties van SYMBICORT (aerosol, suspensie) 80 microgram/4,5 microgram (totale dosis 960/54 microgram) toegediend aan patiënten met COPD. Gemiddelde budesonide piekplasmaconcentratie van 3,3 nmol/l trad op 30 minuten na toediening, terwijl de gemiddelde formoterol piekplasmaconcentratie van 167 pmol/l snel bereikt werd 15 minuten na dosering.

In een single-dosis studie werden 8 inhalaties van SYMBICORT (aerosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram (totale dosis 1280/36 microgram) en SYMBICORT TURBOHALER 160 microgram/4,5 microgram (totale dosis 1280/36 microgram) toegediend aan gezonde vrijwilligers. SYMBICORT (aerosol, suspensie) leverde een vergelijkbare hoeveelheid actief geneesmiddel af aan de systemische circulatie als SYMBICORT TURBOHALER. De AUC voor de budesonide component in SYMBICORT (aerosol, suspensie) was 90% van de Turbohaler comparator. De AUC voor de formoterol component in SYMBICORT (aerosol, suspensie) was 116% van de Turbohaler comparator.

De systemische blootstelling van budesonide en formoterol van SYMBICORT (aerosol, suspensie) 160 microgram/4,5 microgram met en zonder de *AeroChamber Plus Flow Vu* voorzetkamer werd geëvalueerd in een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

De totale systemische blootstelling van SYMBICORT (aerosol, suspensie) toegediend via de *AeroChamber Plus Flow Vu* voorzetkamer was hoger dan de blootstelling zonder voorzetkamer en de gemiddelde AUC was 68% en 77% hoger voor respectievelijk budesonide en formoterol. De grootste toenames in blootstelling met een voorzetkamer werden echter waargenomen bij patiënten met een lage blootstelling zonder voorzetkamer (hoogstwaarschijnlijk vanwege een slechte inhalatietechniek).

Er is geen bewijs voor farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol.

Distributie en biotransformatie

De binding aan plasmaproteïnen bedraagt ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume bedraagt ongeveer 4 l/kg voor formoterol en 3 l/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiverd via conjugatie-reacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metaboliëten gevormd, maar deze komen hoofdzakelijk voor als geïnactiverde conjugaten). Budesonide ondergaat een aanzienlijke first-pass biotransformatie (ongeveer 90%) via de lever, met vorming van metaboliëten met geringe glucocorticosteroid-activiteit. De

glucocorticosteroid-activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6- β -hydroxy-budesonide en 16- α -hydroxy-prednisolon is minder dan 1% van de budesonide-activiteit. Er zijn geen aanwijzingen voor om het even welke metabole interactie of verdringsreactie tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

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

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In voortplantingsstudies bij dieren hebben corticosteroiden, zoals budesonide, aangetoond misvormingen (hazenlip, skeletmisvormingen) te induceren. Deze resultaten lijken echter niet relevant te zijn voor de mens bij de aanbevolen doses. In dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een ietwat verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond, naast zowel innestelingsstoornissen, verminderde vroege postnatale overleving en een verlaagd geboortegewicht, dit met aanzienlijk hogere doseringen dan bij klinisch gebruik. Deze resultaten lijken echter niet relevant te zijn voor de mens.

Preklinische gegevens naar het CFK-vrij drijfgas HFA 227 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Apafluraan (HFA 227)
Povidon
Macrogol 1000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid voor SYMBICORT in de verkoopverpakking is 2 jaar. De houdbaarheid na openen is 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor het beste resultaat dient dit geneesmiddel voor gebruik op kamertemperatuur te zijn. Koel het geneesmiddel niet en vries het niet in. Bescherm het tegen vorst en direct zonlicht.

Na gebruik de beschermcap stevig terug op het mondstuk plaatsen en vastklikken.

Zoals met de meeste inhalatieproducten in een aerosol, kan de therapeutische werking van het geneesmiddel afnemen, wanneer het spuitbusje koud is. Dit geneesmiddel dient voor gebruik op kamertemperatuur te zijn. Het spuitbusje bevat vloeistof onder druk. Niet blootstellen aan temperaturen boven 50°C. Het spuitbusje niet doorboren. De houder niet breken, lekprikken of verbranden, zelfs niet wanneer deze leeg lijkt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een spuitbusje onder druk inwendig voorzien van een gecoate aluminium houder, verzegeld met een doseerventiel en geplaatst in een dosisindicator. De houder zit in een rode plastic aandrijver met een wit plastic mondstuk en een geïntegreerde grijze plastic cap. Elke inhalator levert 120 inhalaties van budesonide/formoterolfumaraatdihydraat 160/4,5 microgram nadat deze voor het eerst is klaargemaakt voor gebruik. Elke inhalator is individueel verpakt in een zakje van gelamineerd folie met een zakje droogmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 bus 201
1702 Groot-Bijgaarden
België
Tel. +32 (0)2/370 48 11

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

BE494151

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/03/2016

Datum van laatste verlenging: 20/01/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02-2021