

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symbicort mite Turbohaler 80 microgram/4,5 microgram/inhalatie, inhalatiepoeder.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke vrijgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat: budesonide 80 microgram/inhalatie en formoterolfumaraat dihydraat 4,5 microgram/inhalatie.

Iedere gemeten dosis bevat: 100 microgram budesonide/inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraat dihydraat/ inhalatie.

### Hulpstof met bekend effect

810 microgram lactosemonohydraat per vrijgegeven dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder.

Wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Symbicort mite Turbohaler is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder.

Symbicort is geïndiceerd voor de standaardbehandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatie (een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende  $\beta_2$ - adrenoceptoragonist) aangewezen is:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en met kortwerkende  $\beta_2$ - adrenoceptoragonisten voor inhalatie wanneer nodig
- of
- patiënten die reeds voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ - adrenoceptoragonisten

### **Nota**

Symbicort mite (80 microgram/4,5 microgram/inhalatie) is niet aangewezen voor patiënten met ernstig astma.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: inhalatie.

### Dosering

Symbicort is niet bestemd voor de initiële behandeling van astma.

De dosering van de bestanddelen van Symbicort is individueel bepaald en moet aangepast worden aan de ernst van de ziekte. Hier moet niet alleen rekening mee gehouden worden wanneer een behandeling met een combinatie wordt gestart, maar ook wanneer de onderhoudsdosis wordt aangepast. Indien een individuele patiënt nood zou hebben aan een combinatie van doses verschillend van degene die

beschikbaar zijn in de combinatie-inhalator, moeten passende doses  $\beta_2$ - adrenoceptoragonisten en/of corticosteroiden in afzonderlijke inhalatoren voorgeschreven worden.

De dosis moet getitreerd worden tot de laagste dosis bij dewelke een doeltreffende controle van de symptomen behouden blijft. De patiënten moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden door de arts, zodat de dosering van Symbicort optimaal blijft. Wanneer de langetermijn controle van de symptomen behouden blijft met de laagst aanbevolen dosering, zou een volgende stap een test met enkel een inhalatiecorticosteroid kunnen insluiten.

Er zijn twee strategieën voor behandeling met Symbicort:

- A. Symbicort onderhoudsbehandeling:** Symbicort wordt gebruikt voor regelmatige onderhoudsbehandeling met een aparte snelwerkende bronchodilator als noodmedicatie.
- B. Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling:** Symbicort wordt gebruikt voor regelmatige onderhoudsbehandeling en wanneer nodig in geval van symptomen.

#### **A. Symbicort onderhoudsbehandeling**

Patiënten moeten aangeraden worden om hun snelwerkende bronchodilator steeds als noodmedicatie bij zich te hebben.

*Aanbevolen doses:*

*Volwassenen (18 jaar en ouder):* 1-2 inhalaties tweemaal per dag. Sommige patiënten kunnen tot een maximum van 4 inhalaties tweemaal per dag vereisen.

*Adolescenten (12-17 jaar):* 1-2 inhalaties tweemaal per dag.

*Kinderen (6 jaar en ouder):* 2 inhalaties tweemaal per dag.

Wanneer in de dagelijkse praktijk controle van de symptomen bereikt is met gebruik tweemaal per dag, zou titratie naar de laagst effectieve dosis het gebruik van Symbicort mite eenmaal per dag kunnen insluiten, wanneer volgens de voorschrijver een langwerkende bronchodilator in combinatie met een inhalatiecorticosteroid vereist is om de controle te behouden.

Toenemend gebruik van een aparte snelwerkende bronchodilator wijst op een verslechtering van de onderliggende toestand en maakt een herbeoordeling van de astmabehandeling noodzakelijk.

*Kinderen jonger dan 6 jaar:* Aangezien slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt Symbicort mite niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

#### **B. Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling**

Patiënten nemen een dagelijkse onderhoudsdosis van Symbicort en nemen daarnaast Symbicort indien nodig in geval van symptomen. Patiënten moeten aangeraden worden om Symbicort steeds als noodmedicatie bij zich te hebben.

Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling zou in het bijzonder moeten overwogen worden bij patiënten met:

- onvoldoende astmacontrole en met frequente behoefte aan noodmedicatie.
- astma-exacerbaties in het verleden met nood aan medische interventie.

Bij patiënten die regelmatig een hoog aantal bijkomende inhalaties van Symbicort gebruiken wanneer nodig, is een strikte opvolging nodig met betrekking tot dosis-gerelateerde bijwerkingen.

*Aanbevolen doses:*

*Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):* de aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 2 inhalaties per dag, hetzij via één inhalatie 's morgens en 's avonds, hetzij via 2 inhalaties 's morgens of 's avonds.

Patiënten moeten één bijkomende inhalatie nemen indien nodig in geval van symptomen. Indien de symptomen aanhouden na enkele minuten, moet een bijkomende inhalatie worden toegediend. Er mogen niet meer dan 6 inhalaties worden toegediend bij elke inname.

Een totale dagelijkse dosis van meer dan 8 inhalaties is meestal niet vereist. Gedurende een beperkte periode kan echter een totale dagelijkse dosis tot 12 inhalaties worden gebruikt. Patiënten die dagelijks meer dan 8 inhalaties gebruiken moeten sterk aangeraden worden medisch advies in te winnen. Deze patiënten moeten opnieuw onderzocht worden en hun onderhoudsbehandeling moet herzien worden.

*Kinderen onder 12 jaar:* Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling is niet aanbevolen voor kinderen.

### **Algemene informatie**

#### *Bijzondere patiëntengroepen:*

Er zijn geen specifieke dosis vereisten 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.

#### Wijze van toediening

##### *Instructies voor het correcte gebruik van Symbicort mite Turbohaler:*

De inhalator wordt aangedreven door inademing, wat betekent dat wanneer de patiënt inademt via het mondstuk, het bestanddeel de ingeademde lucht zal volgen in de luchtwegen.

**Noot:** Het is belangrijk de patiënt erop te wijzen om:

- aandachtig de gebruiksaanwijzing te lezen in de bijsluiter die bij elke Symbicort mite Turbohaler inhalator zit ingesloten;
- krachtig en diep via het mondstuk in te ademen om te verzekeren dat een optimale dosis in de longen terecht komt;
- nooit uit te ademen doorheen het mondstuk;
- de beschermkap van de Symbicort mite Turbohaler inhalator na gebruik terug vast te schroeven;
- zijn/haar mond uit te spoelen met water na het inhaleren van de onderhoudsdosis om het risico op orofaryngeale candida-infectie tot een minimum te beperken. In geval van een orofaryngeale candida-infectie moeten patiënten eveneens hun mond uitspoelen met water na bijkomende inhalaties voor symptoombehandeling.

Het is mogelijk dat de patiënt bij gebruik van de Symbicort mite Turbohaler inhalator de medicatie noch smaakt noch voelt, te wijten aan de kleine hoeveelheid geneesmiddel die wordt afgeleverd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (lactose dat geringe hoeveelheden melkproteïnen bevat).

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

#### Doseringsadvies

Zodra de astmasymptomen onder controle zijn kan overwogen worden om de dosis Symbicort geleidelijk aan te verminderen. Een regelmatige herbeoordeling van patiënten bij wie de behandeling wordt afgebouwd is belangrijk. De laagste effectieve dosis Symbicort moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten het advies krijgen hun noodmedicatie altijd bij zich te hebben, hetzij Symbicort (voor patiënten die Symbicort gebruiken voor onderhouds- en symptoombehandeling), hetzij een aparte snelwerkende bronchodilator (voor patiënten die Symbicort enkel gebruiken voor onderhoudsbehandeling).

Patiënten moeten eraan herinnerd worden om hun onderhoudsdosis Symbicort te nemen zoals voorgeschreven, zelfs wanneer ze geen symptomen vertonen. Het profylactisch gebruik van Symbicort, bv. vóór een inspanning, werd niet bestudeerd. De inhalaties met Symbicort voor het verlichten van symptomen dienen gebruikt te worden in geval van astmasymptomen, maar zijn niet geschikt voor standaard profylactisch gebruik, bv. vóór een inspanning. Hiervoor moet een aparte snelwerkende bronchodilator overwogen worden.

Patiënten dienen hun mond na elke inhalatie van de onderhoudsdosis met water uit te spoelen om het risico op orofaryngeale candida-infectie (zie rubriek 4.8) tot een minimum te beperken. In geval van orofaryngeale spruw moeten patiënten eveneens hun mond uitspoelen met water na bijkomende inhalaties voor symptoombehandeling.

Het is aangewezen de dosis geleidelijk te verminderen wanneer de behandeling wordt stopgezet en dus niet plots af te breken.

#### Verslechtering van de ziekte

Er kunnen ernstige astma-gerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden tijdens een behandeling met Symbicort. Patiënten moeten gevraagd worden om hun behandeling voort te zetten, maar om medisch advies in te winnen indien de astmasymptomen ongecontroleerd blijven of verergeren na het opstarten van Symbicort.

Wanneer de patiënten de behandeling ondoeltreffend vinden of wanneer ze de hoogste aanbevolen dosis voor Symbicort overschrijden, moet medisch advies ingewonnen worden (zie rubriek 4.2). Plotselinge en progressieve verslechtering van de astmacontrole 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.

Patiënten mogen niet op Symbicort worden opgestart tijdens een exacerbatie of in geval van significant verslechterend of acuut verergerend astma.

#### Overschakeling van orale therapie

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

De voordelen van budesonide inhalatiebehandeling beperken normaalgezien de nood aan orale steroiden maar bij patiënten die overschakelen van orale steroiden kan aanzienlijke tijd een risico van verminderde bijnierveserve blijven bestaan. Het herstel kan lange tijd op zich laten wachten na het staken van de behandeling met orale steroiden en daarom kan bij patiënten die afhankelijk zijn van orale steroiden en die overgeschakeld worden op budesonide per inhalatie, aanzienlijke tijd een risico van 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 mite Turbohaler, wordt doorgaans een mindere systemische steroidale werking ervaren, die kan leiden tot het optreden van allergische symptomen of artritissymptomen, zoals rhinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Een specifieke behandeling voor deze aandoeningen moet opgestart worden. Een algemeen ontoereikend glucocorticosteroideneffect moet worden vermoed indien, in zeldzame gevallen, symptomen optreden zoals moeheid, hoofdpijn, nausea en braken. In deze gevallen is soms een tijdelijke verhoging van de dosis orale glucocorticosteroiden nodig.

#### Hulpstoffen

Symbicort Turbohaler bevat lactosemonohydraat (< 1 mg/inhalatie). Deze hoeveelheid veroorzaakt normaal geen problemen bij patiënten met lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat geringe hoeveelheden melkproteïnen, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

### Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere krachtige remmers van CYP 3A4 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. Bij patiënten die krachtige CYP 3A4 remmers gebruiken is Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling niet aanbevolen.

### Voorzichtigheid bij speciale ziekten

Symbicort moet met zorg worden toegediend aan patiënten met thyrotoxicose, 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  $\beta_2$ - adrenoceptoragonisten kunnen leiden tot potentieel ernstige hypokaliëmie. Gelijktijdige behandeling met  $\beta_2$ - 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  $\beta_2$ - adrenoceptoragonist. Bijzondere aandacht is aangeraden bij onstabiele astma met variabel gebruik van aanvalsbronchodilatoren, bij acuut ernstig astma gezien het hieraan verbonden risico verhoogd kan zijn door hypoxie en bij andere omstandigheden waarbij de kans op hypokaliëmie verhoogd is. In deze omstandigheden wordt aanbevolen om de serumkaliumspiegels op te volgen.

Zoals voor alle  $\beta_2$ - adrenoceptoragonisten moeten bij diabetespatiënten bijkomende bloedglucose controles in overweging worden genomen.

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

### Systemische effecten

Met inhalaticorticosteroïden 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, groeivertraging bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdensiteit, cataract en glaucoom en meer zelden kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressiviteit (voornamelijk bij kinderen) (zie rubriek 4.8)

Langlopende studies met inhalatie-budesonide bij kinderen met gemiddeld dagelijkse doses van 400 microgram (afgemeten dosis) of bij volwassenen met gemiddeld 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 corticosteroïden. 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 corticosteroïden.

### Bijnierfunctie

Behandeling met aanvullende systemische steroïden of budesonide per inhalatie 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 dekking met systemische corticosteroiden overwogen worden tijdens perioden van stress, zoals ernstige infecties of electieve heelkunde. Snelle dosisreductie van steroiden kan een acute bijniercrisis veroorzaken. Symptomen en tekenen die bij een acute bijniercrisis kunnen waargenomen worden, kunnen vaag zijn maar omvatten anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, moeheid, hoofdpijn, nausea, braken, verminderd bewustzijn, stuipen, hypotensie en hypoglykemie.

#### Paradoxaal bronchospasme

Evenals 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).

#### Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden de lengte regelmatig te controleren. Wanneer de groei vertraagd is, moet de therapie herzien worden met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroid te verminderen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroidtherapie en de mogelijke risico's van groeionderdrukking moeten zorgvuldig afgewogen worden. Daarnaast moet overwogen worden om de patiënt door te verwijzen naar een kinderpneumoloog

Beperkte gegevens uit langlopende studies suggereren dat de meeste kinderen en adolescenten, die behandeld worden met inhalatie-budesonide, uiteindelijk hun volwassen streeflengte zullen bereiken. Echter, een initieel kleine maar voorbijgaande afname in groei (ongeveer 1 cm) werd waargenomen. Dit treedt in het algemeen op tijdens het eerste behandelingsjaar.

### **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 (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die krachtige CYP 3A4 remmers gebruiken is Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling niet aanbevolen.

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 geïnhaled budesonide geven aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaled budesonide (een enkele dosis van 1.000 µg).

#### *Farmacodynamische interacties*

Bèta-blokkers kunnen het effect van formoterol afzwakken of inhiberen. Daarom mag Symbicort niet gebruikt worden samen met bèta-blokkers (inclusief oogdruppels), tenzij er dwingende redenen zijn.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kunnen 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  $\beta_2$ -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 anti-cholinergica kan mogelijk leiden tot een additief bronchusverwijdend effect.

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

Hypokaliëmie kan ontstaan ten gevolge van behandeling met  $\beta_2$ -agonisten en kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroiden en diuretica (zie rubriek 4.4).

Met budesonide en formoterol werden geen interacties vastgesteld met andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van astma.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interactie is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **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 geïnhaled 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 glucocorticosteroid-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. De laagste doeltreffende dosis budesonide, nodig voor een adequate astmacontrole, moet gebruikt worden.

#### Borstvoeding

Budesonide gaat over in de moedermelk. Bij therapeutische dosissen worden echter geen effecten verwacht op de zuigeling. Het is niet geweten of bij mensen formoterol overgaat 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

Gezien 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  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist, zoals tremor en palpities. Deze zijn overwegend mild en verdwijnen meestal binnen enkele dagen behandeling.

Bijwerkingen die geassocieerd worden 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

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candida-infecties in de mond- en/of keelholte
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, 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 (voornamelijk bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpities
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, 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

Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spiërkrampen

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 onderhoudsdosis zal het risico verminderen. Orofaryngeale candida-infectie reageert doorgaans op topische antimycotische behandeling, zonder dat het inhalatiecorticosteroid moet onderbroken worden. Wanneer orofaryngeale spruw optreedt, moeten patiënten hun mond ook uitspoelen met water na inhalaties voor symptoombehandeling.

Evenals 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, groeivertraging 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 steroidblootstelling en individuele gevoeligheid.

Een behandeling met  $\beta_2$ -adrenoceptoragonisten kan resulteren in een verhoging van de insulinespiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketolichamen in het bloed.

#### Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden de lengte regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

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

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

#### **4.9 Overdosering**

Een overdosering met formoterol zou waarschijnlijk leiden tot effecten die typisch zijn voor  $\beta_2$ -adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitations. Symptomen die gerapporteerd werden in geïsoleerde gevallen zijn tachycardie, hyperglycemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, nausea en braken. Een ondersteunende en symptomatische behandeling kan aangewezen zijn. Een dosis van 90 microgram 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 glucocorticosteroïd 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 inhalatiecorticosteroïden overwogen worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor ziektes met obstructie van de luchtwegen: 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 astma-exacerbaties. De specifieke eigenschappen van budesonide en formoterol laten toe de combinatie te gebruiken voor hetzij onderhouds- en symptoombehandeling, hetzij voor onderhoudsbehandeling van astma.

#### *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 astma-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  $\beta_2$ - adrenoceptoragonist, die bij inhalatie resulteert in een snelle en langwerkende relaxatie van de gladde spieren in de bronchi bij patiënten met een omkeerbare luchtwegenobstructie. 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

##### *Klinische doeltreffendheid voor budesonide/formoterol onderhoudsbehandeling*

Klinische studies bij volwassenen hebben aangetoond dat de toevoeging van formoterol aan budesonide de astmasymptomen en de longfunctie verbeterde, en het aantal exacerbaties verminderde. In twee 12 weken durende klinische studies was het effect van budesonide/formoterol op de longfunctie gelijk aan dat van de vrije combinatie van budesonide en formoterol, en groter dan het effect van budesonide alleen. Alle studiearmen gebruikten een kortwerkende  $\beta_2$ - adrenoceptoragonist wanneer nodig. Er waren geen tekenen dat het anti-astmatisch effect zou afnemen met de tijd.

Er werden twee 12 weken durende pediatrische studies uitgevoerd, waarbij 265 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar werden behandeld met een onderhoudsbehandeling van budesonide/formoterol (tweemaal daags 2 inhalaties van 80 microgram/4,5 microgram/inhalatie) en een kortwerkende  $\beta_2$ - adrenoceptoragonist wanneer nodig. In beide studies verbeterde de longfunctie en de behandeling werd goed verdragen in vergelijking met de corresponderende dosering van budesonide alleen.

##### *Klinische doeltreffendheid voor budesonide/formoterol onderhouds- en symptoombehandeling*

In totaal werden 12.076 astmapatiënten in 5 dubbelblinde doeltreffendheids- en veiligheidsstudies ingesloten (4.447 patiënten werden gerandomiseerd naar budesonide/formoterol onderhouds- en

symptoombehandeling) gedurende 6 of 12 maanden. De patiënten moesten symptomatisch zijn, ondanks het gebruik van inhalatiecorticosteroiden.

Budesonide/formoterol onderhouds- en symptoombehandeling zorgde voor statistisch significante en klinisch betekenisvolle reducties in het aantal ernstige exacerbaties voor alle vergelijkingen in alle 5 studies. Dit sloot een vergelijking in met budesonide/formoterol aan een hogere onderhoudsdosis met terbutaline als noodmedicatie (studie 735) en budesonide/formoterol aan dezelfde onderhoudsdosis met ofwel formoterol ofwel terbutaline als noodmedicatie (studie 734) (Tabel 2). In studie 735 waren de longfunctie, de controle van de symptomen en het gebruik van noodmedicatie vergelijkbaar in alle behandelingsgroepen. In studie 734 waren de symptomen en het gebruik van noodmedicatie verminderd en was de longfunctie verbeterd in vergelijking met de beide vergelijkingsbehandelingen. In de 5 studies gecombineerd namen patiënten die budesonide/formoterol gebruikten als onderhouds- en symptoombehandeling gemiddeld geen noodmedicatie op 57% van de behandelingsdagen. Er waren geen tekenen van ontwikkeling van tolerantie met de tijd.

**Tabel 2** Overzicht van ernstige exacerbaties in klinische studies

Studie Nr. Duur	Behandelingsgroepen	n	Ernstige exacerbaties <sup>a</sup>	
			Aantal gevallen	Aantal gevallen / patiëntjaar
Studie 735 6 maand	<b>Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + wanneer nodig</b>	<b>1103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonide/formoterol 320/9 µg 2x/dag + terbutaline 0,4 mg wanneer nodig	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasone 2x25/125 µg 2x/dag + terbutaline 0,4 mg wanneer nodig	1119	208	0,38
Studie 734 12 maand	<b>Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + wanneer nodig</b>	<b>1107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + formoterol 4,5 µg wanneer nodig	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + terbutaline 0,4 mg wanneer nodig	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalisatie/spoedbehandeling of behandeling met orale steroïden

<sup>b</sup> Reductie van de frequentie van exacerbaties is statistisch significant (p-waarde <0.01) voor beide vergelijkingen

Vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid in adolescenten en volwassenen werd aangetoond in 6 dubbelblinde studies waaronder de 5 studies hierboven vermeld en een bijkomende studie waar een hogere onderhoudsdosis van 160/4,5 microgram, twee inhalaties twee keer per dag, werd gebruikt. Deze beoordelingen werden gebaseerd op een totaal van 14385 astma patiënten waarvan 1847 adolescenten. Het aantal adolescente patiënten dat op ten minste één dag meer dan 8 inhalaties budesonide/formoterol onderhouds- en symptoomtherapie nam, was beperkt en dit gebruik kwam niet frequent voor.

In 2 andere studies bij patiënten die medische ondersteuning nodig hadden ten gevolge van acute astmasymptomen, zorgde budesonide/formoterol voor een snelle en effectieve verlichting van de bronchoconstrictie, vergelijkbaar met salbutamol en formoterol.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De vaste dosis combinatie van budesonide en formoterol en de overeenkomstige mono-preparaten zijn bio-equivalent wat de systemische blootstelling aan respectievelijk budesonide en formoterol betreft. Desondanks werd een lichte stijging in de cortisol-suppressie vastgesteld na toediening van de vaste dosis combinatie in vergelijking met de mono-preparaten.

Dit verschil wordt beschouwd als zijnde zonder impact op de klinische veiligheid.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol aangetoond.

Farmacokinetische parameters voor de respectievelijke bestanddelen waren vergelijkbaar na toediening van budesonide en formoterol als mono-preparaten of als de vaste dosis combinatie. Na inname van de vaste combinatie was voor budesonide de oppervlakte onder de curve (AUC) lichtjes hoger, lag de absorptiesnelheid hoger en was de maximale plasmaconcentratie hoger. Voor formoterol was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na inname van de vaste combinatie. Budesonide via inhalatie wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten na inhalatie. In studies varieerde de gemiddelde afzetting van budesonide in de longen, na inhalatie via de poeder inhalator, tussen 32% en 44% van de vrijgegeven dosis. De systemische biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 49% van de vrijgegeven dosis. De longdepositie valt bij kinderen van 6 tot 16 jaar binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Formoterol via inhalatie wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 10 minuten na inhalatie. In studies varieerde de gemiddelde afzetting van formoterol in de longen, na inhalatie via de poeder inhalator, tussen 28% en 49% van de vrijgegeven dosis.

De systemische biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 61% van de vrijgegeven dosis.

### 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 metabolieten gevormd, maar deze komen hoofdzakelijk voor als geïnactiverde conjugaten). Budesonide ondergaat een aanzienlijke first-pass biotransformatie (ongeveer 90%) via de lever, met vorming van metabolieten met geringe glucocorticosteroid-activiteit. De glucocorticosteroid-activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6- $\beta$ -hydroxy-budesonide en 16- $\alpha$ -hydroxy-prednisolone is minder dan 1% van de budesonide-activiteit. Er zijn geen aanwijzingen voor om het even welke metabole interactie of verdringingsreactie 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 enzyme CYP 3A4.

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.

Er werd geen studie verricht naar de farmacokinetiek van formoterol bij kinderen. De farmacokinetiek van budesonide en 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 corticosteroïden, 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 verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond, naast zowel innestelingstoornissen, 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat (dat melkproteïnen bevat).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Symbicort mite Turbohaler is een door inademing aangedreven multi-dosis poeder inhalator. De inhalator is wit met een rood gekarteld wiel. De inhalator is vervaardigd uit verschillende plastic onderdelen (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In elke secundaire verpakking zitten 1, 2, 3, 10 of 18 inhalator(en) met 60 (of 120) dosissen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **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**

BE220543

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/01/2001.

Datum van laatste verlenging: 13/06/2014

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

Datum van herziening van de tekst: 12/2020.

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2021.