

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symbicort aerosol 200/6, 200 microgram / 6 microgram per dosis, aerosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnhaleerde dosis (uit het spuitbusje) bevat 160 microgram budesonide en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie.

Dit is overeenkomend met een vrijgegeven dosis van 200 microgram budesonide en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat per 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 wit plastic mondstuk en geïntegreerde beschermkap.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

Symbicort aerosol is geïndiceerd bij volwassenen, vanaf 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) < 70% voorspelde normaalwaarde (na luchtwegverwijder) en met een geschiedenis van exacerbaties, ondanks het gebruik van reguliere therapie met luchtwegverwijders (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: Voor inhalatie.

COPD

Aanbevolen dosering:

Volwassenen: 2 inhalaties tweemaal daags.

Algemene informatie

Speciale patiëntengroepen:

Er zijn geen speciale doseringseisen voor ouderen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Symbicort aerosol 200/6 bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met een ernstige levercirrose kan een verhoogde blootstelling aan budesonide en formoterol verwacht worden, aangezien deze stoffen voornamelijk via metabole omzetting in de lever worden geëlimineerd.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Symbicort aerosol 200/6 bij kinderen in de leeftijd van 11 jaar en jonger of bij adolescenten van 12 tot 17 jaar bij de symptomatische behandeling van COPD.

Instructies voor een correct gebruik van Symbicort aërosol 200/6

Bij het gebruik van Symbicort aërosol 200/6 wordt een hoeveelheid suspensie de spuitbus uitgestoten met een hoge snelheid. Wanneer een patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de spuitbus activeert, zullen de stoffen de ingeademde lucht naar de luchtwegen volgen.

Gebruik van een voorzetkamer (bijv. *AeroChamber Plus Flow Vu of Aero Chamber Plus*) wordt doorgaans aanbevolen bij Symbicort aërosol 200/6, vooral voor patiënten die (waarschijnlijk) moeite hebben om het tegelijk inademen en indrukken van de inhalator te coördineren (zie rubriek 5.2).

Let op: Patiënten moeten worden geïnstrueerd over het correcte gebruik en onderhoud van hun inhalator en voorzetkamer en hun inhalatietechniek moet worden gecontroleerd, om optimale inname van de inhalatiemedicatie in de longen te bewerkstelligen. Het is belangrijk de patiënt over het onderstaande te instrueren:

- Lees voor het gebruik de instructies in de bijsluiter zorgvuldig, deze is aanwezig in elke verpakking met inhalator.
- Als u een voorzetkamer gebruikt, lees dan de gebruiksaanwijzing, die bij elke voorzetkamer wordt geleverd, zorgvuldig door.
- Wanneer het droogmiddel, dat in het zakje zit verpakt, heeft gelekt, de inhalator niet meer gebruiken.
- Schud de inhalator ten minste 5 seconden goed voor elk gebruik, zodat de inhoud goed gemengd wordt.
- Spuit de inhalator eerst twee keer in de lucht bij het eerste gebruik, wanneer het langer dan een week niet is gebruikt of wanneer de inhalator is gevallen.
- Haal de beschermkap van het mondstuk.
- Houd de inhalator rechtop.
- Plaats het mondstuk in de mond. 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. Gelijktijdig inhaleren en bedienen van de inhalator zorgt ervoor dat de actieve stoffen de longen bereiken.
- Schud de inhalator opnieuw en herhaal.
- Plaats na gebruik de beschermkap weer op het mondstuk.
- Spoel de mond met water na inhalatie van de voorgeschreven dosis om het risico op Candida-infectie in mond- of keelholte te minimaliseren.
- Maak het mondstuk van de inhalator regelmatig met een schone droge doek schoon, minstens één keer per week.
- Gebruik geen water 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

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

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun Symbicort aërosol 200/6 onderhoudsdosering zoals voorgeschreven te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben.

Het wordt aanbevolen de behandeling met Symbicort aërosol 200/6 niet te stoppen zonder raadpleging van een arts.

Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren dan dienen zij contact op te nemen met hun arts. Acute en progressieve verslechtering van de COPD klachten kan levensbedreigend zijn en de patiënt moet dan onmiddellijk door een arts worden onderzocht. In deze situatie moet worden overwogen of het noodzakelijk

is de dosering corticosteroiden te verhogen, door bijvoorbeeld een kuur met orale corticosteroiden toe te voegen of in geval van een infectie, door een antibioticum toe te voegen.

Er zijn geen klinische studiegegevens van Symbicort aerosol 200/6 beschikbaar bij COPD patiënten met een $FEV_1 > 50\%$ voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder en met een $FEV_1 < 70\%$ voorspelde normaalwaarde ná luchtwegverwijder (zie rubriek 5.1).

Evenals bij andere inhalatietherapieën, kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” of kortademigheid na inhalatie. Wanneer de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, dient de behandeling met Symbicort aerosol 200/6 onmiddellijk te worden gestaakt, de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder voor inhalatie en dient direct behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

Zoals bij ieder inhalatiecorticosteroid kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Het is echter veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden bij inhalatiecorticosteroiden dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de minerale botdichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

In het bijzonder bij patiënten op hoge doseringen gedurende lange periodes die daarnaast risicofactoren hebben voor osteoporose dienen de mogelijke effecten op de botdichtheid in overweging genomen te worden. Langetermijnstudies met geïnhaled budesonide bij kinderen met een gemiddelde dosis van 400 microgram (vrijgegeven dosis) of bij volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (vrijgegeven dosis) toonden geen significant effect aan op de minerale botdichtheid. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het effect van Symbicort bij hogere doses.

Indien een verstoring van de bijnierfunctie aannemelijk is als gevolg van een eerdere systemische corticosteroidtherapie, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op therapie met Symbicort aerosol 200/6 worden overgezet.

Normaliter vermindert een inhalatietherapie met budesonide de behoefte aan orale steroïden, maar patiënten die overgezet zijn van orale corticosteroiden op inhalatiecorticosteroiden kunnen enige tijd het risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Herstel kan een aanzienlijke tijd vergen na beëindiging van de orale corticosteroidtherapie en patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en overgezet zijn op budesonide voor inhalatie kunnen enige tijd het risico blijven lopen op een verminderde bijnierfunctie. In deze gevallen dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA) regelmatig gecontroleerd te worden.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden, met name hoger dan de aanbevolen doses, kan klinisch significante bijnierschorssuppressie tot gevolg hebben. Daarom dient aanvullende systemische corticosteroidsuppletie in overweging te worden genomen gedurende periodes van stress, zoals bij ernstige infecties of een electieve operatie. Snelle verlaging van de dosering van steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Symptomen en tekenen die kunnen wijzen op acute bijniercrisis kunnen enigszins onduidelijk zijn, maar kunnen anorexie, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd bewustzijnsniveau, toevallen, hypotensie en hypoglykemie omvatten.

Behandeling met aanvullende systemische steroïden moet niet abrupt worden gestaakt.

Tijdens de overzetting van orale therapie naar Symbicort aerosol 200/6 kan een algemeen lagere systemische steroïde activiteit worden ervaren, wat het optreden van allergische symptomen of symptomen van artritis, zoals rinitis, eczeem en spier- of gewrichtspijn, tot gevolg kan hebben. Specifieke behandeling dient gestart te worden voor deze aandoeningen. Een algemeen onvoldoende glucocorticosteroid effect moet worden vermoed wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen als vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken voorkomen. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis orale glucocorticosteroiden soms nodig.

Om de kans op Candida-infecties in de mond- of keelholte (zie rubriek 4.8) te verminderen, moet de patiënt geïnstrueerd worden om na iedere inhalatie van de dosering de mond met water te spoelen.

Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere sterke remmers van CYP3A4 moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit toch noodzakelijk is, moet de tijd tussen het innemen van de geneesmiddelen die een interactie met elkaar hebben zo lang mogelijk zijn.

Symbicort aerosol 200/6 moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopathische subvalvulaire aorta stenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachy-aritmieën en ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval. Formoterol zelf kan mogelijk een verlenging van het QTc-interval induceren.

Bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmelinfecties of virale infecties van de luchtwegen, dient de behoefte aan inhalatiecorticosteroiden opnieuw te worden beoordeeld.

Hoge doses bèta₂-adrenoceptoragonisten kunnen potentieel ernstige hypokaliëmie tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van bèta₂-adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken of een hypokaliëmisches effect kunnen potentiëren, bijvoorbeeld xanthine-derivaten, steroiden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisches effect van de bèta₂-adrenoceptoragonist. Het wordt geadviseerd de serumkaliumspiegel gedurende deze situaties te controleren.

Zoals bij alle bèta₂-adrenoceptoragonisten, moet overwogen worden om bij diabetespatiënten aanvullende bloedglucose bepalingen te doen.

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.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde 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, claritromycine, telitromycine, 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 mogelijk te zijn (zie rubriek 4.4).

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels gemiddeld zesvoudig van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een enkele dosis van 3 mg). Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drievoudig verhoogd. Hieruit blijkt dat een langer tijdsinterval tussen de toedieningen de stijging van de plasmaspiegels kan verminderen. Over de interactie met hoge dosis geïnhaleerd budesonide zijn beperkte gegevens beschikbaar. Deze gegevens tonen aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (een enkele dosis van 1000 µg).

Farmacodynamische interacties

Adrenergische bèta-blokkers kunnen de effecten van formoterol verzwakken of remmen. Symbicort aerosol 200/6 moet om deze reden niet gelijktijdig gegeven worden met adrenergische bèta-blokkers (inclusief oogdruppels) tenzij het medisch noodzakelijk is.

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

L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kunnen de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta₂-sympaticomimetica verslechteren.

Bij gelijktijdige behandeling met MAO-remmers, inclusief stoffen die dezelfde eigenschappen hebben, zoals furazolidon en procarbazine, kunnen hypertensieve reacties bespoedigd worden.

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

Gelijktijdig gebruik van andere adrenergische bèta-agonisten of anti-cholinergica kan een potentieel additief bronchusverwijdend effect hebben.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Symbicort of over de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide tijdens de zwangerschap. Gegevens van een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek in ratten gaf geen aanwijzing van enig additioneel effect van de combinatie.

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierexperimenteel onderzoek heeft formoterol bij zeer hoge systemische blootstellingsniveaus bijwerkingen veroorzaakt in reproductiestudies (zie rubriek 5.3).

Gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide tijdens ongeveer 2000 zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico. In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat glucocorticosteroiden misvormingen kunnen induceren (zie ook rubriek 5.3). Bij gebruik van de aanbevolen dosering is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens.

Dierstudies suggereren een mogelijk verband tussen overmatig prenatale glucocorticoiden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekten bij volwassenen en permanente veranderingen in de dichtheid van de glucocorticoid-receptoren, neurotransmitterturnover en -gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene doseringsgebied.

Alleen wanneer de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's mag Symbicort aerosol 200/6 gebruikt worden tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk overgaat. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk. Toediening van Symbicort aerosol 200/6 aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan enig mogelijk 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 verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Symbicort aerosol 200/6 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Symbicort aerosol 200/6 zowel budesonide als formoterol bevat, kunnen dezelfde bijwerkingen optreden zoals bij de afzonderlijke middelen zijn waargenomen. Er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee stoffen. De meeste gangbare geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van therapie met bèta₂-adrenoceptoragonisten, zoals tremor en palpitations. Deze zijn mild van aard en verdwijnen doorgaans binnen een aantal dagen na aanvang van de behandeling.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met budesonide of formoterol worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Het voorkomen van bijwerkingen is gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) 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, groeivertraging, verlaagde minerale 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 ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom

Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystolen
	Zeer zelden	Angina pectoris, verlenging van QTc-interval
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukwisselingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Milde irritatie in de keel, hoesten, heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spijerkrampen

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. Candida-infecties in de mond en/of keelholte reageren gewoonlijk op lokale antischimmel behandeling, zonder dat de behandeling met inhalatiecorticosteroiden gestopt hoeven te worden.

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” of kortademigheid na inhalatie. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder voor inhalatie en dient direct behandeld te worden. De behandeling met Symbicort aërosol 200/6 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. Het is echter veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden bij inhalatiecorticosteroiden dan bij orale corticosteroiden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de minerale botdichtheid, 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 steroïdenblootstelling en individuele gevoeligheid.

Behandeling met bèta₂-adrenoceptoragonisten kan leiden tot een verhoging van de insuline bloedspiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketonen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die typerend zijn voor bèta₂-adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitaties. In enkele gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken gemeld. Ondersteunende en symptomatische behandelingen zijn hierbij aangewezen. Een dosering van 90 microgram formoterol, toegediend gedurende 3 uur aan patiënten met een acute bronchiale obstructie gaf geen redenen tot bezorgdheid met betrekking tot de veiligheid.

Er wordt niet verwacht dat acute overdosering met budesonide, zelfs in excessieve doseringen, een klinisch

probleem zal geven. Wanneer budesonide chronisch in excessieve doseringen wordt gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroïd effecten, zoals een verhoogde cortisolspiegel en bijnierschorsuppressie, optreden.

Indien Symbicort aërosol 200/6 therapie dient te worden stopgezet als gevolg van een overdosering van de formoterol component van het geneesmiddel, dient een geschikte inhalatiecorticosteroïdtherapie overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: adrenergica, inhalatiemiddelen.

ATC-code: R03AK07

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Symbicort aërosol 200/6 bevat budesonide en formoterol. Beide stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen en hebben additieve effecten met betrekking tot de vermindering van COPD-exacerbaties.

Budesonide

Budesonide is een glucocorticosteroïd en oefent na inhalatie een dosis-afhankelijk ontstekingsremmend effect in de longen uit waardoor symptomen en COPD-exacerbaties verminderen. Geïnhaleerd budesonide geeft, in vergelijking met systemisch toegediende corticosteroïden, minder ernstige bijwerkingen. Het exacte mechanisme waarop dit ontstekingsremmend effect van glucocorticosteroïden gebaseerd is, is echter onbekend.

Formoterol

Formoterol is een selectieve bèta2-adrenoceptoragonist welke na inhalatie bij patiënten met luchtwegobstructie een snelle en langwerkende ontspanning van het gladde spierweefsel van de bronchiën geeft. Het bronchusverwijdende effect is dosis-afhankelijk en zet binnen 1-3 minuten na inhalatie in. Het effect houdt minimaal 12 uur na een enkelvoudige dosis aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Symbicort aërosol 200/6 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 aërosol 200 microgram /6 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags, werd vergeleken met de corresponderende dosering van formoterolfumaraatdihydraat (6 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags) in Studies 001, 002 en 003 en met de corresponderende dosering van budesonide (200 microgram, 2 inhalaties tweemaal daags) in Studie 002.

De primaire eindpunten waren het FEV₁ vóór toediening en het FEV₁ ná toediening (Studies 001 en 002) en COPD-exacerbaties (Studie 003). Een totaal van 4887 patiënten met matige tot ernstig COPD werden gerandomiseerd in de 3 studies waarvan 1178 naar Symbicort aërosol 200/6. De inclusiecriteria voor elk van de 3 studies was een FEV₁ < 50% voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder. Mediane FEV₁ ná luchtwegverwijder was bij inclusie in de studies 39% voorspelde normaalwaarde.

In Studies 001 en 002 was Symbicort aërosol 200/6 beter dan placebo voor FEV₁ ná toediening (respectievelijk gemiddeld 180 ml en 170 ml toename) en voor FEV₁ vóór toediening (respectievelijk gemiddeld 90 ml en 80 ml toename).

In Studies 001 en 002 was Symbicort aërosol 200/6 ook beter dan formoterol voor FEV₁ ná toediening (respectievelijk gemiddeld 30 ml en 40 ml toename) en voor FEV₁ vóór toediening (respectievelijk gemiddeld 40 ml en 40 ml toename).

In de 12-maanden durende studie (001) liet Symbicort aërosol 200/6 een statistische 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 aërosol 200/6 verminderde ook significant de kortademigheid, het dagelijkse noodmedicatie gebruik, het 's nachts wakker worden en verbeterde de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (als gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire totaal score) vergeleken met placebo in beide studies.

Een serie FEV₁ metingen gedurende 12 uur werd verkregen vanuit deelgroepen van patiënten uit beide studies 001 en 002. De mediane tijd tot aanvang van bronchodilatatie ($>15\%$ verbetering van FEV₁) werd gezien na 5 minuten bij patiënten die Symbicort aërosol 200/6 kregen. Maximale verbetering van FEV₁ vond ongeveer 2 uur ná toediening plaats en het bronchusverwijdende effect ná toediening hield over het algemeen 12 uur aan.

In een tweede 12-maanden durende studie (003) liet Symbicort aërosol 200/6 statistisch significante verlagingen zien bij 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 aërosol 200/6 dat overeenkomt met het vastgestelde profiel voor Symbicort Turbuhaler en van de geïnhalerde budesonide en formoterol monoproducten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Symbicort aërosol 200/6 bij kinderen of adolescenten bij de symptomatische behandeling van COPD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van Symbicort aërosol 200/6 (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 daags kreeg, was 1,32 voor budesonide en 1,77 voor formoterol.

In een single-dose studie werden 12 inhalaties van Symbicort aërosol 100 microgram /6 microgram (totale dosis 1200/72 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 toediening.

In een single-dosis studie werden 8 inhalaties van Symbicort aërosol 200 microgram /6 microgram (totale dosis 1600/48 microgram) en Symbicort Turbuhaler 200 microgram /6 microgram (totale dosis 1600/48 microgram) toegediend aan gezonde vrijwilligers. Symbicort aërosol 200/6 leverde een vergelijkbare hoeveelheid actief geneesmiddel af aan de systemische circulatie als Symbicort Turbuhaler. De AUC voor de budesonide component in Symbicort aërosol 200/6 was 90% van de Turbuhaler comparator. De AUC voor de formoterol component in Symbicort aërosol 200/6 was 116% van de Turbuhaler comparator.

De systemische blootstelling aan budesonide en formoterol van Symbicort aërosol 200/6 microgram met en zonder *AeroChamber Plus Flow Vu* voorzetkamer, is onderzocht in een studie met gezonde vrijwilligers.

De totale systemische blootstelling van Symbicort aerosol toegediend mét de *AeroChamber Plus Flow Vu* voorzetkamer, was hoger dan zonder gebruik van de voorzetkamer, met gemiddeld respectievelijk een 68% en 77% hogere AUC voor budesonide en formoterol. De grootste toenames in blootstelling met gebruik van de voorzetkamer werd echter waargenomen bij patiënten die een lage blootstelling hadden zonder gebruik van een voorzetkamer (waarschijnlijk door slechte inhalatietechniek).

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

Distributie en biotransformatie

De 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 geïnactiveerd door middel van conjugatie reacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar zij worden hoofdzakelijk gezien als geïnactiveerde conjugaten). Budesonide wordt tijdens de eerste passage door de lever voor ongeveer 90% gemetaboliseerd in metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6β-hydroxybudesonide en 16-α-hydroxyprednisolon, is minder dan 1% in vergelijking met budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor enige metabole interacties of enige verdringingsreacties tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie

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

Het metabolisme van budesonide verloopt voornamelijk via het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden onveranderd of in geconjugeerde vorm via de urine geëlimineerd. Alleen verwaarloosbare hoeveelheden onveranderd budesonide zijn in de urine teruggevonden. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 liter/min) en de plasma eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is gemiddeld 4 uur.

De farmacokinetiek van budesonide en formoterol bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet bekend. De blootstelling aan budesonide en formoterol kan verhoogd zijn bij patiënten met leverziekten.

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling aan zowel budesonide als formoterol komt op een lineaire manier overeen met de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxische effecten die in dierexperimenteel onderzoek met budesonide en formoterol werden waargenomen, gegeven als combinatie of als individuele stof, waren het directe gevolg van hun versterkte farmacologische activiteit.

In dierreproductieonderzoeken is voor corticosteroïden, zoals budesonide, aangetoond dat deze misvormingen (zoals gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) veroorzaken. Echter, deze dierexperimentele resultaten lijken in de aanbevolen dosering niet relevant te zijn voor de mens. 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. Echter deze dierexperimentele resultaten lijken niet relevant te zijn voor de mens.

Preklinische gegevens naar het CFK-vrije 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

Apaflooraan (HFA 227)

Povidon

Macrogol 1000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van Symbicort aerosol 200/6 in de verkoopverpakking is 2 jaar.

De houdbaarheid na openen van de folieverpakking is 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor het beste resultaat dient dit geneesmiddel voor gebruik op kamertemperatuur te zijn. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Beschermen tegen vorst en direct zonlicht.

Plaats de beschermkap op het mondstuk en klik goed vast na gebruik.

Zoals met de meeste inhalatieproducten in een spuitbusje onder druk, 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. Het spuitbusje niet kapot maken, lek prikken of verbranden, zelfs niet wanneer deze leeg lijkt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een spuitbusje onder druk inwendig voorzien van een gecoat aluminium laagje, verzegeld met een doseerventiel en bevestigd aan een dosisindicator. Het spuitbusje is geplaatst in een rode plastic houder met daaraan een wit plastic mondstuk en een geïntegreerde grijze plastic beschermkap. Elke inhalator levert 120 inhalaties van budesonide/formoterolfumaraatdihydraat 200/6 microgram nadat deze 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.

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

AstraZeneca BV

Prinses Beatrixlaan 582

2595 BM Den Haag

Nederland

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

RVG 116348

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 5.2: 24 mei 2018