SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symbicort Turbohaler, 160 microgram/4,5 microgram/inhalatie, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke vrijgegeven dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat: budesonide 160 microgram/inhalatie en formoterolfumaraat dihydraat 4,5 microgram/inhalatie.

Iedere afgemeten dosis bevat: 200 microgram budesonide/inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraat dihydraat/inhalatie.

Hulpstof met bekend effect
730 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

Astma
Symbicort Turbohaler is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) voor de standaardbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie (een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-adrenoceptoragonist) aangewezen is:

- patiënten die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en met kortwerkende β_2- adrenoceptoragonisten voor inhalatie wanneer nodig;

of

- patiënten die reeds voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β_2- adrenoceptoragonisten.

Chronisch obstructieve longziekte (COPD)
Symbicort Turbohaler is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder, voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV_1) < 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.

Dosering
Astma
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 β_2-adrenoceptoragonisten en/of corticosteroïden 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 inhalatiecorticosteroïd 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.

Wanneer in de dagelijkse praktijk controle van de symptomen bereikt is met gebruik tweemaal per dag, zou titratie naar de laagste effectieve dosis het gebruik van Symbicort eenmaal per dag kunnen insluiten, wanneer volgens de voorschrijver een langwerkende bronchodilator in combinatie met een inhalatiecorticosteroïd 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 (6 jaar en ouder): Een lagere dosis (80 microgram/4,5 microgram/inhalatie) is beschikbaar voor kinderen tussen 6 en 11 jaar.

Kinderen jonger dan 6 jaar: Aangezien slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt Symbicort 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.

Voor patiënten die Symbicort nemen voor de behandeling van symptomen, dient het gebruik van Symbicort ter preventie van allergeen- of

inspanningsgebonden bronchoconstrictie besproken te worden tussen de arts en de patiënt; bij het aanbevolen gebruik moet rekening worden gehouden met de frequentie van de behoefte. In geval van frequente behoefte aan bronchodilatatie zonder overeenkomstige behoefte aan een verhoogde dosis geïnhaleerde corticosteroïden, moet een alternatief geneesmiddel voor de behandeling van symptomen worden gebruikt.

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

- onvoldoende astmacontrole en 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. Voor sommige patiënten kan een onderhoudsdosis van 2 inhalaties tweemaal per dag aangewezen zijn. 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.

COPD
Aanbevolen doses:
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.

Wijze van toediening
Instructies voor het correcte gebruik van Symbicort 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 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 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 een 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 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 astmapatiënten die Symbicort gebruiken voor onderhouds- en symptoombehandeling) hetzij een aparte snelwerkende bronchodilator (voor alle patiënten die Symbicort enkel gebruiken voor onderhoudsbehandeling).

Patiënten moeten eraan worden herinnerd hun Symbicort onderhoudsdosis in te nemen zoals voorgeschreven, zelfs wanneer ze asymptomatisch zijn.

Om het risico op orofaryngeale candida-infectie tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8), dient de patiënt geïnstrueerd te worden zijn mond uit te spoelen met water na inhalatie van de onderhoudsdosis. Als orofaryngeale spruw optreedt, moeten patiënten ook hun mond spoelen met water na de indien nodig inhalaties.

Het is aangewezen de dosis geleidelijk te verminderen wanneer de behandeling wordt stopgezet en dus niet plots af te breken. Volledige stopzetting van inhalatiecorticosteroïden dient niet te worden overwogen, tenzij dit tijdelijk nodig is om de diagnose van astma te bevestigen.

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 hoogst aanbevolen dosis voor Symbicort overschrijden, moet medisch advies ingewonnen worden (zie rubriek 4.2). Plotselinge en progressieve verslechtering van de astma- of COPD-controle is potentieel levensbedreigend. De patiënt moet dan ook dringend medisch onderzocht worden. In dergelijke situaties moet overwogen worden de therapie met corticosteroïden op te drijven, bv. een kuur met orale corticosteroïden, 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 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 artritissymptomen, zoals rhinitis, eczeem en spier- en gewrichtspijn. Een 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.

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 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. Bij patiënten die krachtige CYP3A4-remmers gebruiken is Symbicort onderhouds- en symptoombehandeling niet aanbevolen.

Voorzichtigheid bij speciale ziekten
Symbicort moet met zorg worden toegediend aan patiënten met thyreotoxicose, 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, tachyaritmieën 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 hypokaliëmisch effect kunnen versterken, bv. xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmerend effect van de β_2-adrenoceptoragonist. Bijzondere voorzichtigheid is aangeraden bij onstabiele astma met variabel gebruik van aanvalsbronchodilatoren, bij acuut ernstige astma aangezien het hieraan verbonden risico verhoogd kan zijn door hypoxie en in andere omstandigheden waarbij de kans op hypokaliëmie verhoogd is. In deze omstandigheden wordt aanbevolen om de serumkaliumspiegels op te volgen.

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

De dosis van en de nood aan inhalatiecorticosteroïden moeten 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, groeivertraging 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 (voornamelijk 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 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 inhalatiecorticosteroïden, vooral hogere dan de aanbevolen doses, kan ook aanleiding geven tot klinisch significante bijnieronderdrukking. Daarom moet aanvullende behandeling met systemische corticosteroïden overwogen worden tijdens perioden van stress, zoals ernstige infecties of electieve heelkunde. Snelle dosisreductie van steroïden 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, misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn, stuipen, hypotensie en hypoglykemie.

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).

Pediatrische patiënten
Het wordt aangeraden om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden de lengte regelmatig te controleren. Wanneer de groei vertraagd is, moet de therapie herzien worden met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verminderen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroïdtherapie 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.

COPD-populatie
Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over Symbicort Turbuhaler beschikbaar bij COPD-patiënten met een pre-bronchodilator FEV1 > 50% van de voorspelde normaalwaarde en met een post-bronchodilator FEV1 < 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 corticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten 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). Bij patiënten die krachtige CYP3A4-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 geïnhaleerd budesonide geven 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 1.000 µg).

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, 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 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 anti-cholinergica kan mogelijks 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 β_2-agonisten en kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, corticosteroïden en diuretica (zie rubriek 4.4).

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

<u>Pediatrische patiënten</u>
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 geïnhaleerd budesonide. In dierproeven werd voor glucocorticosteroïden 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 glucocorticosteroïden 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. De laagste doeltreffende dosis budesonide, nodig voor een adequate astmacontrole, moet gebruikt worden.

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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candida-infecties in de mond- en/of keelholte Pneumonie (bij COPD-patiënten)
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 ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	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	Spierkrampen

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

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 inhalatiecorticosteroïden kunnen voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroïden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroïden. 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, blootstellingtijd, gelijktijdige en eerdere steroïdenblootstelling 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.

Pediatrische patiënten
Het wordt aangeraden om bij kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een overdosering met formoterol zou waarschijnlijk leiden tot effecten die typisch zijn voor β_2- adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitaties. 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 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 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 β_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
Astma
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 was groter dan het effect van budesonide alleen. Alle studiearmen gebruikten een kortwerkende β_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 β_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 inhalatiecorticosteroïden.

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 omvatte een vergelijking 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[a]	
			Aantal gevallen	Aantal gevallen / patiëntjaar
Studie 735 6 maand	**Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + wanneer nodig**	**1103**	**125**	**0,23[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	**Budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2x/dag + wanneer nodig**	**1107**	**194**	**0,19[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

[a] Hospitalisatie/spoedbehandeling of behandeling met orale steroïden
[b] 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 waren gebaseerd op een totaal van 14385 astmapatiënten waarvan 1847 adolescenten. Het aantal adolescente patiënten dat op ten minste één dag meer dan 8 inhalaties budenoside/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.

COPD
In twee 12-maanden durende studies bij patiënten met matige tot ernstige COPD werd het effect op de longfunctie en op het aantal exacerbaties (gedefinieerd als behandelingen met orale corticosteroïden, en/of antibioticakuren en/of hospitalisaties) geëvalueerd. Het inclusiecriterium voor beide studies was een pre-bronchodilator FEV_1 < 50% van de voorspelde normaalwaarde. De mediane post-bronchodilator FEV_1 bij inclusie in de studie was 42% van de voorspelde normaalwaarde.

Het gemiddeld aantal exacerbaties per jaar (zoals gedefinieerd hierboven) werd significant verlaagd met budesonide/formoterol in vergelijking met een behandeling met formoterol alleen of met placebo (gemiddeld aantal van 1,4 vergeleken met 1,8-1,9 in de placebo/formoterol groep). Het gemiddeld aantal dagen op orale corticosteroïden/patiënt gedurende de 12 maanden was licht gedaald in de budesonide/formoterol groep (7-8 dagen/patiënt/jaar vergeleken met respectievelijk 11-12 en 9-12 dagen, in de placebo- en in de formoterolgroep). Voor wijzigingen in de longfunctie-parameters, zoals FEV_1, was budesonide/formoterol niet beter dan een behandeling met formoterol alleen.

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 voor dezelfde dosis. 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 geïnactiveerd via conjugatie-reacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar deze komen hoofdzakelijk voor als geïnactiveerde conjugaten). Budesonide ondergaat een aanzienlijke first-pass biotransformatie (ongeveer 90%) via de lever, met vorming van metabolieten met geringe glucocorticosteroïd-activiteit. De glucocorticosteroïd-activiteit van de belangrijkste metabolieten, 6-bèta-hydroxy-budesonide en 16-alfa-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 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 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 ietwat 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 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). Elke secundaire verpakking bevat 1 inhalator met 30 dosissen of 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

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

BE220534

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

01-2025