

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Symbicort Turbuhaler 320 mikrogramov/9 mikrogramov na odmerek prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En oddani odmerek (odmerek, oddan iz ustnika) vsebuje: 320 mikrogramov budezonida na odmerek in 9 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata na odmerek.

En odmerjeni odmerek vsebuje: 400 mikrogramov budezonida na odmerek in 12 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata na odmerek.

Pomožna snov z znanim učinkom

Laktoza monohidrat; 491 mikrogramov na oddani odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje
bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Astma

Zdravilo Symbicort je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 do 17 let, za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombinacije (vdihanega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2):

- pri bolnikih, pri katerih bolezen ni v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskimi kratkoddelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , uporabljanimi "po potrebi".
- ali
- pri bolnikih, pri katerih je bolezen že v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 .

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Zdravilo Symbicort Turbuhaler je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1 sekundi (FEV_1) < 70 % predvidenega normalnega (post-bronhodilatatorno) in anamnezo poslabšanj kljub rednemu bronhodilatatornemu zdravljenju (glejte tudi poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: za inhaliranje

Odmerjanje

Astma

Zdravilo Symbicort ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerjanje učinkovin zdravila Symbicort je individualno in ga je treba prilagoditi stopnji resnosti bolezni. To ni pomembno le pri uvedbi zdravljenja s kombiniranimi zdravili, ampak tudi pri prilagajanju vzdrževalnega odmerka. Če bolnik potrebuje kombinacijo odmerkov, ki je ni na voljo v kombiniranih inhalatorjih, mu je treba predpisati ustrezne odmerke agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in/ali kortikosteroidov iz ločenih inhalatorjev.

Priporočeni odmerki:

Odrasli (stari 18 let ali več): 1 vdih dvakrat na dan. Nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ 2 vdih dvakrat na dan.

Mladostniki (12 do 17 let): 1 vdih dvakrat na dan.

Zdravnik mora bolnike redno spremljati, tako da ostane odmerjanje zdravila Symbicort optimalno. Odmerek je treba titrirati do najmanjšega odmerka, ki še učinkovito nadzoruje simptome bolezni. Če najmanjši priporočeni odmerek dolgoročno nadzoruje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja z inhalacijskim kortikosteroidom samim.

Ko je v običajni praksi dosežen nadzor simptomov z uporabo inhalatorja dvakrat na dan, lahko titracija do najmanjšega učinkovitega odmerka vključuje Symbicort enkrat na dan, če je po zdravnikovem mnenju za vzdrževanje nadzora nad boleznijo potreben dolgodelujoč bronhodilatator.

Povečana uporaba ločenega hitrodelujočega bronhodilatatorja kaže na poslabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno ovrednotenje zdravljenja astme.

Otroci (stari 6 let ali več): Za otroke v starosti od 6 do 11 let je na razpolago manjša jakost (80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek).

Otroci, mlajši od 6 let: Ker je na voljo le malo podatkov, zdravilo Symbicort ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let.

Zdravilo Symbicort 320 mikrogramov/9 mikrograma na odmerek je treba uporabljati le za vzdrževalno zdravljenje. Za shemo vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja z zdravilom Symbicort so na razpolago manjše jakosti (160 mikrogramov/4,5 mikrograma/inhalacijo in 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek).

KOPB

Priporočeni odmerki:

Odrasli: 1 vdih dvakrat na dan.

Splošne informacije

Posebne skupine bolnikov:

Pri starejših bolnikih ni posebnih zahtev za odmerjanje. Podatkov o uporabi zdravila Symbicort pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni. Ker poteka izločanje budezonida in formoterola predvsem s presnovo v jetrih, je pri bolnikih s hudo cirozo jeter mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zdravilu.

Način uporabe

Navodila za pravilno uporabo inhalatorja Symbicort Turbuhaler:

Inhalator Symbicort Turbuhaler se aktivira pri vdihu, kar pomeni, da ob bolnikovem vdihu skozi ustnik vdihani zrak odnese učinkovini v dihalne poti.

Opomba: Bolnika je treba opozoriti, da:

- mora natančno prebrati navodila za uporabo inhalatorja, ki so v Navodilu za uporabo, priloženem vsakemu inhalatorju Symbicort Turbuhaler.
- mora močno in globoko vdihniti skozi ustnik, da bo v pljuča zagotovo prišel optimalni odmerek zdravila,
- ne sme nikoli izdihniti v ustnik,
- mora po uporabi inhalatorja Symbicort Turbuhaler nanj vedno namestiti pokrovček,
- si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo, da bo čim bolj zmanjšal tveganje orofaringealne kandidoze.

Iz inhalatorja Symbicort Turbuhaler se sprosti zelo malo zdravila, zato lahko bolnik med uporabo inhalatorja zdravila niti ne okusi niti ne občuti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (laktoza, ki vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nasveti za odmerjanje

Ko so simptomi astme obvladani, pride v poštev postopno zmanjšanje odmerka zdravila Symbicort Turbuhaler. Med zmanjševanjem odmerka je treba bolnike redno spremljati. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Symbicort Turbuhaler (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo »inhalator z olajševalcem« vedno pri sebi.

Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Symbicort Turbuhaler, kot jih je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov.

Da bi čim bolj zmanjšali tveganje orofaringealne kandidoze (glejte poglavje 4.8), je treba bolniku naročiti, da si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo.

V primeru prenehanja zdravljenja se z uporabo zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerek zmanjševati postopoma.

Poslabšanje bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Symbicort Turbuhaler se lahko pojavijo resni, z astmo povezani neželeni učinki in poslabšanja bolezni. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da simptomi astme po uvedbi zdravila Symbicort Turbuhaler niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se posvetujejo z zdravnikom.

Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito, ali če preseže največji priporočeni odmerek zdravila Symbicort, mora poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.2). Naraščajoča uporaba olajševalnega bronhodilatatorja nakazuje slabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno oceno zdravljenja astme. Nenadno in napredujoče slabšanje urejenosti astme ali KOPB je lahko smrtno nevarno in bolnik mora poiskati nujno zdravniško pomoč. V takšnih primerih pride v poštev stopnjevanje zdravljenja s kortikosteroidi, npr. ciklus peroralnih kortikosteroidov, ali antibiotično zdravljenje v primeru okužbe.

Bolnikom zdravila Symbicort Turbuhaler ne smemo uvesti med poslabšanjem astme ali kadar se jim simptomi astme bistveno ali akutno poslabšajo.

Prehod s peroralnega zdravljenja

Če obstaja razlog za sum o motenem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Symbicort potrebna previdnost.

Koristni učinki inhalacijskega budezonida običajno minimizirajo potrebo po peroralnih steroidih, toda pri bolnikih, ki prehajajo s peroralnih steroidov, lahko še nekaj časa obstaja tveganje zmanjšane adrenalne rezerve. Okrevanje lahko traja še precej dolgo po prenehanju zdravljenja s peroralnim steroidom, zato lahko pri bolnikih, ki so odvisni od peroralnih steroidov in ki preidejo na inhalirani budezonid, še precej časa obstaja tveganje zmanjšane delovanje nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno nadzirati delovanje osi HHA.

Med prehodom s peroralnega zdravljenja na zdravilo Symbicort Turbuhaler se na splošno lahko zmanjša sistemsko delovanje steroidov; to lahko povzroči pojav alergijskih ali artritčnih simptomov, npr. rinitisa, ekcema ali bolečin v mišicah in sklepih. Uvesti je treba specifično zdravljenje teh težav. Da je glukokortikosteroidni učinek v celoti nezadosten, je treba posumiti, če se (v redkih primerih) pojavijo simptomi, kot so npr. utrujenost, glavobol, navzea in bruhanje. V takšnih primerih je treba odmerek peroralnih glukokortikosteroidov včasih prehodno povečati.

Pomožne snovi

Zdravilo Symbicort Turbuhaler vsebuje laktozo monohidrat (< 1 mg na odmerek). Ta količina po navadi ne povzroči težav osebam z intoleranco za laktozo. Pomožna snov laktoza vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasnemu zdravljenju z itrakonazolom, ritonavirjem ali kakšnim drugim močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo budezonida in takšnih zdravil čim daljši.

Previdnost pri posebnih boleznih

Zdravilo Symbicort je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tirotoksikozo, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nezdravljeno hipokaliemijo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi, npr. z ishemično boleznijo srca, tahikardnimi motnjami srčnega ritma ali hudim srčnim popuščanjem.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc. Tudi formoterol sam lahko povzroči podaljšanje intervala QTc.

Med uporabo velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in zdravili, ki lahko izzovejo hipokaliemijo ali povečajo hipokaliemični učinek, npr. derivati ksantina, steroidi in diuretiki, lahko pripomore k hipokaliemičnemu delovanju agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 . Posebna previdnost je potrebna pri nestabilni astmi z različno uporabo olajševalnih bronhodilatatorjev, pri akutni hudi astmi, ker lahko hipoksija poveča spremljajoče tveganje in drugih stanjih, ki jih spremlja večja verjetnost hipokaliemije kot neželenega učinka. V takšnih primerih je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v serumu.

Tako kot velja za vse agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 , pridejo pri sladkornih bolnikih v poštev dodatne kontrole glukoze v krvi.

Potrebo po zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi in njihov odmerek je treba ponovno oceniti pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi ali virusnimi okužbami dihal.

Sistemske učinki

Pri uporabi vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so med inhalacijskim zdravljenjem veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrto delovanje nadledvične žleze, zastoj rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom ter bolj poredko vrsta

psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih) (glejte poglavje 4.8).

Možne učinke na mineralno gostoto kosti je treba upoštevati še zlasti pri bolnikih, ki dolga obdobja dobivajo velike odmerke in imajo sočasne dejavnike tveganja za osteoporozo. Dolgotrajne študije z inhalacijskim budesonidom pri otrocih v povprečnih dnevni odmerkih 400 mikrogramov (odmerjeni odmerki) ali odraslih v povprečnih dnevni odmerkih 800 mikrogramov (odmerjeni odmerki) niso pokazale značilnega vpliva na mineralno gostoto kosti. Informacij o učinkih večjih odmerkov zdravila Symbicort Turbuhaler ni.

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Delovanje nadledvične žleze

Zdravljenja z dodatnimi sistemskimi steroidi ali inhaliranim budesonidom se ne sme končati nenadoma.

Tudi dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti v odmerkih, večjih od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Zato pride med obdobji stresa, npr. v primeru hudih okužb ali elektivne operacije, v poštev dodatna zaščita s kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje. Hitro zmanjšanje odmerka steroidov lahko povzroči akutno adrenalno krizo. Simptomi in znaki akutne adrenalne krize so lahko nekoliko nedoločni; med njimi so lahko anoreksija, bolečine v trebuhu, izguba telesne mase, utrujenost, glavobol, navzea, bruhanje, motnje zavesti, konvulzije, hipotenzija in hipoglikemija.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko pojavi paradokсни bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Če se bolniku pojavi paradokсни bronhospazem, je treba uporabo zdravila Symbicort Turbuhaler takoj prekiniti; bolnika je treba pregledati in po potrebi uvesti drugo zdravljenje. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se rast upočasni, je treba njihovo zdravljenje znova oceniti, predvsem z namenom, da bi zmanjšali odmerek inhalacijskega kortikosteroida na najmanjši odmerek, s katerim je mogoče astmo učinkovito obvladovati. Koristi zdravljenja s kortikosteroidom je treba skrbno pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji zavrtja rasti. V poštev pride tudi napotitev otroka k zdravniku specialistu za pediatrično pulmologijo.

Omejeni podatki iz dolgotrajnih študij kažejo, da večina otrok in mladostnikov, zdravljenih z budesonidom, navsezadnje doseže svojo predvideno višino v odrasli dobi. Vendar so uvodoma opazili majhen, a prehoden zaostanek v rasti (približno 1 cm), ki se praviloma pojavi v prvem letu zdravljenja.

Populacija s KOPB

Za bolnike s KOPB, ki imajo FEV₁ pred bronhodilatatorjem > 50 % predvidenega normalnega in po bronhodilatatorju FEV₁ < 70 % predvidenega normalnega, podatkov o zdravlilu Symbicort Turbuhaler iz kliničnih študij ni (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz HIV) je verjetno izrazito povečanje koncentracije budezonida v plazmi, zato se je sočasni uporabi treba izogniti. Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo zaviralca in budezonida čim daljši (glejte poglavje 4.4).

Močan zaviralec CYP3A4 ketokonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan je v povprečju šestkratno povečal koncentracijo sočasno peroralno uporabljenega budezonida (posamičen 3 mg odmerek) v plazmi. Če je bil ketokonazol uporabljen 12 ur po budezonidu, se je koncentracija v povprečju povečala samo trikratno; to kaže, da lahko ločen čas uporabe zniža povečanje koncentracije v plazmi. Maloštevilni podatki o tem medsebojnem delovanju za velikoodmerni inhalirani budezonid kažejo, da se lahko koncentracija v plazmi izrazito (v povprečju štirikrat) poveča, če je itrakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan uporabljen sočasno z inhaliranim budezonidom (posamičen odmerek 1000 µg).

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Inhibitorji adrenergičnih receptorjev β_2 lahko oslabijo ali zavrejo delovanje formoterola. Zdravila Symbicort se zato ne sme dajati skupaj z inhibitorji adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko), če za to ne obstajajo tehtni razlogi.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki (terfenadin), in tricikličnimi antidepressivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje ventrikularnih aritmij.

Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike β_2 .

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, imajo večje tveganje za pojav aritmij.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih ali antiholinergičnih zdravil ima lahko aditiven bronhodilatatorni učinek.

Pri bolnikih, ki prejemajo glikozide digitalisa, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k aritmijam.

Medsebojnega delovanja budezonida in formoterola z drugimi zdravili za zdravljenje astme niso opazili.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo Symbicort oziroma za sočasno zdravljenje s formoterolom in budezonidom ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki študije embrio-fetalnega razvoja pri podganah niso pokazali znakov dodatnih učinkov te kombinacije.

O uporabi formoterola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. V študijah na živalih je formoterol povzročil neželene učinke v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri zelo veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

Podatki o približno 2000 izpostavljenih nosečnostih ne kažejo, da bi bila uporaba inhalacijskega budezonida povezana s povečanim tveganjem za pojav teratogenih učinkov. Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povzročajo malformacije (glejte poglavje 5.3). Ni verjetno, da bi bilo to pomembno pri ljudeh, ki dobivajo priporočene odmerke.

V študijah na živalih so tudi ugotovili, da presežek glukokortikoidov pred rojstvom povečuje tveganje intrauterinega zaostanka v rasti, srčno-žilnih bolezni v odrasli dobi ter trajnih sprememb gostote glukokortikoidnih receptorjev, nevrottransmitterskega obrata in vedenja v odmerkih, nižjih od območja teratogenih odmerkov.

Med nosečnostjo je treba zdravilo Symbicort uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek budezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladanja astme.

Dojenje

Budezonid se izloča v materino mleko, toda med uporabo terapevtskih odmerkov ni pričakovati učinkov na dojenega otroka. Ni znano, ali formoterol pri človeku prehaja v materino mleko. Pri podganah so v mleku zaznali majhne količine formoterola. Uporaba zdravila Symbicort pri doječi ženski pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za otroka.

Plodnost

Podatkov o možnem vplivu budezonida na plodnost ni. Reprodukcijske študije formoterola na živalih so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost podganjih samcev pri veliki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Symbicort nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ker zdravilo Symbicort vsebuje budezonid in formoterol, se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot za vsako od obeh učinkovin posamezno. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin niso ugotovili večje pojavnosti neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom, so farmakološko predvidljivi neželeni učinki zdravljenja z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 , kot so tremor in palpitacije. Ti so večinoma blagi in po navadi izginejo po nekaj dneh zdravljenja.

Z budezonidom ali formoterolom povezani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe orofarinksa s kandido, pljučnica (pri bolnikih s KOPB)
Bolezni imunskega sistema	redki	zgodnje in zapoznele preobčutljivostne reakcije, npr. eksantem, urtikarija, srbenje, dermatitis, angioedem in anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	zelo redki	Cushingov sindrom, zavrto delovanje nadledvičnih žlez, upočasnjena rast, zmanjšanje mineralne gostote kosti
Presnovne in prehranske motnje	redki	hipokaliemija
	zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	agresija, psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost, motnje spanja
	zelo redki	depresija, vedenjske spremembe (predvsem pri otrocih)
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, tremor
	občasni	omotica
	zelo redki	motnje okušanja
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
	zelo redki	katarakta in glavkom
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
	občasni	tahikardija
	redki	motnje srčnega ritma, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	zelo redki	angina pektoris, podaljšanje intervala QTc
Žilne bolezni	zelo redki	spremembe krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	blago draženje žrela, kašelj, disfonija, vključno s hripavostjo
	redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	občasni	navzea
Bolezni kože in podkožja	občasni	podplutbe
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični krči

Okužba orofarinksa s *kandido* je posledica odlaganja zdravila. Da bi čim bolj zmanjšali takšno tveganje, bolniku naročite, naj si po vsakem vzdrževalnem odmerku usta splakne z vodo. Orofaringealne okužbe s *kandido* se po navadi odzovejo na zdravljenje z lokalnimi antimikotiki, ne da bi bilo potrebno prekiniti zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se pojavi kandidoza v ustnem delu žrela, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko v zelo redkih primerih (pri manj kot 1 od 10.000 oseb) pojavi paradoksn bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Paradoksn bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti nemudoma. Uporabo zdravila Symbicort je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in po potrebi uvesti drugo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrte delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom. Pojavita se lahko tudi večja dovzetnost za okužbe in okvara zmožnosti prilagoditve na stres.

Učinki so verjetno odvisni od odmerka, časa izpostavljenosti, sočasne in predhodne izpostavljenosti steroidom in individualne občutljivosti.

Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 lahko poveča koncentracijo insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

Pediatrična populacija

Otrokom, ki dolgo časa prejemajo zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno kontrolirati telesno višino (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje formoterola bi verjetno povzročilo učinke, ki so tudi sicer značilni za agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 : tremor, glavobol, palpitacije. Simptomi, opisani v posameznih primerih prevelikega odmerjanja, so tahikardija, hiperglikemija, hipokaliemija, podaljšanje intervala QTc, aritmija, navzea in bruhanje. Indicirano je lahko podporno in simptomatsko zdravljenje. Pri odmerku 90 mikrogramov, ki so ga dajali bolnikom z akutno bronhialno obstrukcijo v času treh ur, niso ugotovili nobenih zadržkov glede varnosti.

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja budezonida ni pričakovati kliničnih težav, tudi v zelo prevelikih odmerkih ne. Pri kronični uporabi čezmernih odmerkov se lahko pojavijo sistemski glukokortikoidni učinki, npr. hiperkorticismem ali adrenalna supresija.

Če je treba zdravljenje z zdravilom Symbicort ukiniti zaradi prevelikega odmerjanja formoterola, je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, inhalacijski adrenergiki.

Oznaka ATC: R03AK07

Mehanizmi delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Symbicort vsebuje učinkovini formoterol in budezonid, ki imata različna mehanizma delovanja in aditivne učinke na zmanjšanje poslabšanj astme. Mehanizma delovanja obeh učinkovin sta predstavljena v nadaljevanju.

Budezonid

Budezonid je glukokortikoid, ki po inhalaciji v dihalih deluje protivnetno in tako zmanjša simptome astme in njena poslabšanja. Inhalirani budezonid ima manj hudih neželenih učinkov kot sistemski kortikosteroidi. Natančen mehanizem protivnetnega delovanja glukokortikoidov ni znan.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_2 , ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti po inhalaciji hitro in dolgotrajno sprosti bronhialno gladko mišičje bronhijev. Bronhodilatacijski učinek je odvisen od odmerka in se pojavi v 1 do 3 minutah, traja pa vsaj 12 ur po vdihu enega odmerka.

Klinična učinkovitost in varnost

Astma

Klinične študije pri odraslih so pokazale, da dodatek formoterola budezonidu izboljša simptome astme in pljučno funkcijo ter zmanjša pogostnost poslabšanj. V dveh 12-tedenskih študijah je bil vpliv budezonida/formoterola na izboljšanje pljučne funkcije enak kot med uporabo proste kombinacije budezonida in formoterola in je presegal učinek budezonida samega. V vseh krakih študije so bolniki uporabljali kratkodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi. Ugotovili niso nobenih znakov upadanja antiastmatičnega učinka s časom.

Opravljeni sta bili dve 12-tedenski pediatrični študiji, v katerih so 265 otrok, starih od 6 do 11 let, zdravili z vzdrževalnim odmerkom budezonida/formoterola (2 inhalaciji kombinacije 80 mikrogramov/4,5 mikrograma na odmerek dvakrat na dan) in s kratkodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi. V obeh študijah se je pljučna funkcija izboljšala in bolniki so zdravljenje dobro prenašali v primerjavi z ustreznim odmerkom budezonida samega.

KOPB

V dveh 12-mesečnih študijah so ocenili učinek na delovanje pljuč in delež poslabšanj (opredeljenih kot ciklusi peroralnih steroidov in/ali ciklus antibiotikov in/ali hospitalizacija) pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB. Vključitveni kriterij za obe študiji je bil pre-bronhodilatatorni $FEV_1 < 50\%$ predvidenega normalnega. Mediani post-bronhodilatatorni FEV_1 pri vključitvi v preskušnji je bil 42 % predvidenega normalnega.

Povprečno število poslabšanj na leto (kot je opredeljeno zgoraj) je bilo značilno manjše z budezonidom/formoterolom kot med zdravljenjem s samim formoterolom ali s placebom (povprečni delež 1,4 v primerjavi z 1,8 do 1,9 v skupini s placebom/formoterolom). Povprečno število dni uporabe peroralnih kortikosteroidov/ bolnika je bilo med 12-mesečnim obdobjem nekoliko manjše v skupini z budezonidom/formoterolom (7–8 dni/bolnika/leto v primerjavi z 11–12 v skupini s placebom in 9–12 v skupini s formoterolom). Kar zadeva spremembe parametrov delovanja pljuč, npr. FEV_1 , budezonid/formoterol ni bil boljši od zdravljenja s samim formoterolom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Fiksna kombinacija budezonida in formoterola in ustrezni obe sestavini v posamezni obliki so biološko ekvivalentni, kar zadeva sistemsko izpostavljenost budezonidu in formoterolu. Kljub temu so po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola v primerjavi s posameznima oblikama opazali nekoliko večjo supresijo izločanja kortizola. Ocenjujejo, da ta razlika ne vpliva na klinično varnost zdravila.

Znakov farmakokinetičnega medsebojnega delovanja budezonida in formoterola niso ugotovili.

Farmakokinetični parametri obeh učinkovin so po uporabi posameznih oblik budezonida in formoterola ter po uporabi fiksne kombinacije budezonida in formoterola primerljivi. Za budezonid je bila po uporabi fiksne kombinacije AUC budezonida nekoliko večja, hitrost absorpcije večja in

največja koncentracija v plazmi prav tako večja. Za formoterol je bila največja koncentracija po uporabi fiksne kombinacije v plazmi podobna. Inhalirani budesonid se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 30 minutah po inhaliranju. V študijah je bil povprečni delež budesonida, odloženega v pljučih, po inhaliranju praška iz inhalatorja od 32 % do 44 % oddanega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 49 % oddanega odmerka. Pri otrocih, starih od 6 do 16 let, je delež v pljučih odloženega zdravila v enakem območju kot pri odraslih, ki dobijo enak odmerek, dosežena koncentracija v plazmi pa ni bila določena.

Inhalirani formoterol se hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 10 minutah po inhalaciji. V študijah je bil povprečni odloženi delež formoterola po inhalaciji praška z inhalatorjem od 28 % do 49 % oddanega odmerka. Sistemska biološka uporabnost je približno 61 % prejetega odmerka.

Porazdelitev in biotransformacija

Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je približno 50 % in vezava budesonida približno 90 %. Volumen porazdelitve formoterola je približno 4 l/kg in budesonida približno 3 l/kg. Formoterol se inaktivira s konjugacijo (nastajajo aktivni O-demetilirani in deformilirani presnovki, ki pa se pojavijo predvsem kot inaktivirani konjugati). Budesonid se v veliki meri (približno 90 %) presnovi že pri prvem prehodu skozi jetra; pri tem nastanejo presnovki z majhno glukokortikoidno aktivnostjo. Glukokortikoidna aktivnost glavnih presnovkov, tj. 6-beta-hidroksi-budesonida in 16-alfa-hidroksi-prednizolona, je manjša od 1 % glukokortikoidne aktivnosti budesonida. Ni znakov, da bi imela formoterol in budesonid kakšna presnovna medsebojna delovanja ali da bi se izrivala.

Izločanje

Glavni del odmerka formoterola se presnovi v jetrih in temu sledi izločanje skozi ledvice. Po inhalaciji se od 8 % do 13 % prejetega odmerka formoterola nepresnovljenega izloči v urin. Formoterol ima velik sistemski očistek (približno 1,4 l/min) in povprečen končni razpolovni čas izločanja 17 ur.

Budesonid se izloča s presnovo, ki jo katalizira predvsem encim CYP3A4. Presnovki budesonida se izločajo v urin v nespremenjeni ali v konjugirani obliki. V urin so odkrili samo zanemarljivo količino nespremenjenega budesonida. Budesonid ima velik sistemski očistek (približno 1,2 l/min) in plazemski razpolovni čas izločanja po intravenskem odmerjanju je 4 ure.

Farmakokinetiki budesonida in formoterola pri otrocih in bolnikih z odpovedjo ledvic nista znani. Pri bolnikih z boleznijo jeter se izpostavljenost budesonidu in formoterolu lahko poveča.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost budesonidu in formoterolu je linearno povezana z uporabljenih odmerkom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki budesonida in formoterola, uporabljenih v kombinaciji ali ločeno, so bili v študijah na živalih povezani s čezmernim farmakološkim delovanjem.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da kortikosteroidi, kakršen je budesonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni za uporabo priporočenih odmerkov zdravila pri človeku. Študije vpliva formoterola na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale nekoliko zmanjšano plodnost podganjih samcev pri veliki sistemski izpostavljenosti ter implantacijske izgube, zmanjšano zgodnje postnatalno preživetje in manjšo maso ob skotitvi pri bistveno večjih sistemskih izpostavljenostih, kot je dosežena med klinično uporabo zdravila. Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni za uporabo zdravila pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne beljakovine)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Symbicort Turbuhaler je večodmerni inhalator s praškom, ki se aktivira pri vdihu. Inhalator je bele barve in ima rdeč vrtilni ročaj. Inhalator je izdelan iz različnih plastičnih materialov (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). V vsakem sekundarnem pakiranju je 1, 2, 3, 10 ali 18 inhalatorjev. En inhalator vsebuje 60 odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
Kvarnbergagatan
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01477/021-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 04. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 06. 11. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 02. 2021