

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Symbicort 80 mikrogramov/2,25 mikrograma na vdih inhalacijska suspenzija pod tlakom

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En potisk odda 80 mikrogramov budezonida in 2,25 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata (oddani odmerek iz sprožilnika). To je enakovredno odmerjeni količini 100 mikrogramov budezonida in 3 mikrograme formoterolijevega fumarata dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Bela suspenzija v aluminijastem vsebniku, nameščenem v rdečem sprožilniku s sivo zaščitno zaporko.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### **Astma**

Zdravilo Symbicort je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več), če je primerna uporaba kombinacije (inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ ):

- pri bolnikih, pri katerih bolezen ni v zadostni meri urejena z inhalacijskimi kortikosteroidi in inhalacijskimi kratkoddelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , uporabljenimi "po potrebi",
- ali
- pri bolnikih, pri katerih je bolezen že v zadostni meri urejena z uporabo inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: za inhaliranje

##### Odmerjanje

##### **Astma**

Zdravilo Symbicort ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerjanje učinkovin, ki jih vsebuje zdravilo 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 agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in/ali kortikosteroidov v ločenih inhalatorjih.

Odmerek je treba titrirati do najmanjšega odmerka, ki še učinkovito obvladuje simptome bolezni. Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, ali drug zdravstveni delavec mora bolnika redno ponovno spremljati, tako da ostane odmerjanje zdravila Symbicort optimalno. Če najmanjši priporočeni odmerek dolgoročno obvladuje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja samo z inhalacijskim kortikosteroidom.

Z zdravilom Symbicort sta možna dva načina zdravljenja:

**A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Symbicort:** Bolnik za redno vzdrževalno zdravljenje uporablja zdravilo Symbicort, kot olajševalec pa ločeno uporablja hitrodelujoč bronhodilatator.

**B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort:** Bolnik zdravilo Symbicort uporablja za redno vzdrževalno zdravljenje in tudi po potrebi, če se pojavijo simptomi.

**A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Symbicort**

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno na razpolago ločen hitrodelujoč bronhodilatator za olajševalno uporabo.

*Priporočeni odmerki:*

*Odrasli (stari 18 let ali več):* od 2 do 4 potiske dvakrat na dan. Nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ 8 potiskov dvakrat na dan.

*Mladostniki (od 12 do 17 let):* od 2 do 4 potiske dvakrat na dan.

Ko je z uporabo dvakrat na dan doseženo obvladanje simptomov, lahko titracija do najmanjšega učinkovitega odmerka vključuje uporabo zdravila Symbicort enkrat na dan, če zdravnik meni, da je za vzdrževanje urejenosti bolezni potreben dolgodelujoč bronhodilatator v kombinaciji z inhalacijskim kortikosteroidom.

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

*Otroci, mlajši od 12 let:*

Za zdravilo Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) 80 mikrogramov/2,25 mikrograma na vdih je na voljo le malo podatkov, zato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Symbicort za otroke ni priporočljivo.

**B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort**

Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Symbicort, dodatno pa ga uporabijo po potrebi, če se pojavijo simptomi. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo zdravilo Symbicort kot olajševalec vedno pri sebi.

Če bolnik uporablja zdravilo Symbicort kot olajševalec za preprečevanje bronhokonstrikcije, izzvane z alergeni ali telesno obremenitvijo, se morata zdravnik in bolnik pogovoriti o takšni uporabi; priporočilo za uporabo mora upoštevati pogostnost bolnikove potrebe po zdravilu. V primeru pogoste potrebe po bronhodilataciji brez hkratne potrebe po večjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov je treba uporabiti nek drug olajševalec.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort je primerno predvsem za bolnike:

- z neustrezno urejeno astmo in pogosto potrebo po olajševalcu,
- s poslabšanji astme, ki so v preteklosti zahtevala zdravniško ukrepanje.

Bolnike, ki pogosto uporabljajo veliko število potiskov zdravila Symbicort po potrebi, je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov povezanih z odmerkom.

*Priporočeni odmerki:*

*Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več):* Priporočeni vzdrževalni odmerek so 4 potiski na dan, bodisi kot 2 potiska zjutraj in 2 potiska zvečer bodisi kot 4 potiski zjutraj ali zvečer. Za nekatere bolnike je lahko primeren vzdrževalni odmerek 4 potiski dvakrat na dan. Če se pojavijo simptomi, mora bolnik po potrebi uporabiti še 2 dodatna potiska. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, je treba uporabiti 2 dodatna potiska. Naenkrat se ne sme uporabiti več kot 12 potiskov.

Celotni dnevni odmerek, večji od 16 potiskov, po navadi ni potreben, a za krajše obdobje se lahko uporablja celotni dnevni odmerek do 24 potiskov. Bolnikom, ki uporabljajo več kot 16 potiskov na dan, se zelo priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom. Zdravnik mora ponovno oceniti njihovo stanje in pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje.

*Otroci, mlajši od 12 let:* Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort za otroke ni priporočljivo.

### **Splošne informacije**

*Posebne skupine bolnikov:*

Pri starejših 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.

### **Navodila za pravilno uporabo zdravila Symbicort**

Ob potisku inhalatorja ta z veliko hitrostjo iztisne določeno količino suspenzije iz kovinskega vsebnika. Če bolnik hkrati s sprožitvijo inhalatorja vdihne skozi ustnik, sproščena suspenzija potuje s tokom vdihanega zraka v dihala.

Zdravilo Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) je po navadi priporočljivo uporabljati z nastavkom (npr. *AeroChamber Plus Flow Vu ali AeroChamber Plus*), zlasti pri bolnikih, ki imajo ali bi lahko imeli težave z uskladitvijo potiska in vdihava (glejte poglavje 5.2).

**Opomba:** Bolnike je treba naučiti pravilne uporabe inhalatorja in nastavka ter skrbi zanj. Tehniko bolnikovega inhaliranja je treba preveriti, da bi zagotovili optimalno dostavo inhaliranega zdravila v pljuča. Bolnika morate opozoriti naslednje:

- Skrbno preberite navodilo za uporabo v navodilu za uporabo, ki je priloženo vsakemu inhalatorju.
- Če morate uporabljati nastavek, skrbno preberite navodilo za uporabo v navodilu za uporabo, ki je priloženo vsakemu nastavku.
- Če se sušilno sredstvo, ki je v ovitku, nahaja zunaj svojega zavojčka, inhalatorja ne smete uporabiti.
- Inhalator pred vsako uporabo dobro pretresite (vsaj 5 sekund), da boste ustrezno premešali njegovo vsebino.
- Če je inhalator popolnoma nov ali če ni bil uporabljen več kot en teden ali če vam je padel iz rok, ga pred uporabo dvakrat sprožite v zrak.
- Odstranite zaporko ustnika.
- Držite inhalator pokonci.
- Namestite ustnik v usta. Med počasnim in globokim vdihom inhalator močno pritisnite, da bo sprostil zdravilo. Še naprej vdihujte in nato zadržite dih za približno 10 sekund oz. kolikor dolgo vam ni neprijetno. Vdih sočasno s sprožitvijo inhalatorja zagotavlja, da učinkovina doseže pljuča.
- Inhalator znova pretresite in ponovite.
- Po uporabi znova namestite zaporko ustnika.
- Po vdihavanju predpisane odmerka si usta splaknite z vodo, da boste čim bolj zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidozo. Če se pojavi kandidoza v ustnem delu žrela, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki potrebni inhalaciji.
- Ustnik inhalatorja redno in vsaj enkrat na teden očistite s čisto suho krpo.
- Inhalatorja ne dajajte v vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Nasveti za odmerjanje

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

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo »inhalator z olajševalcem« vedno pri sebi, bodisi zdravilo Symbicort (za bolnike, ki uporabljajo zdravilo Symbicort za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje) ali ločen hitro delujoč bronhodilatator (za bolnike, ki uporabljajo zdravilo Symbicort le za vzdrževalno zdravljenje).

Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Symbicort, 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. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi.

V primeru prenehanja zdravljenja se uporabe zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerek zmanjševati postopoma. Popolna ukinitvev inhalacijskih kortikosteroidov ne pride v poštev, razen če je začasno potrebna za potrditev diagnoze astme.

##### Poslabšanje bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Symbicort 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 niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se posvetujejo z zdravnikom.

Če bolnik ugotovi, da zdravljenje ni učinkovito, ali preseže največji priporočeni odmerek zdravila Symbicort, mora poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.2). Povečevanje uporabe olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na poslabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno oceno zdravljenja astme. Nenadno in napredujoče poslabšanje urejenosti astme 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 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 zmanjšanem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Symbicort potrebna previdnost.

Koristni učinki zdravljenja z inhalacijskim budezonidom običajno zmanjšajo potrebo po peroralnih steroidih, toda pri bolnikih, ki prehajajo s peroralnih steroidov, lahko še nekaj časa obstaja tveganje za motnje rezerve hormonov nadledvične žleze. 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 delovanja nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno spremljati delovanje osi HHA (*hipotalamo-hipofizno adrenalna os*).

Med prehodom s peroralnega zdravljenja na zdravilo Symbicort se na splošno lahko zmanjša sistemsko delovanje steroidov; to lahko povzroči pojav alergijskih ali artritičnih simptomov, npr. rinitisa, ekcema ali bolečin v mišicah in sklepkih. 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.

### 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 budesonida in zdravil, ki medsebojno delujejo, čim daljši. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort ni priporočljivo za bolnike, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4.

### 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 srčnožilnimi 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  $\beta_2$  se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  in zdravili, ki lahko izzovejo hipokaliemijo ali povečajo hipokaliemični učinek, npr. derivati ksantina, steroidi in diuretiki, lahko pripomore k hipokaliemičnemu delovanju agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ . 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  $\beta_2$ , pridejo pri sladkornih bolnikih v poštev dodatne kontrole glukoze v krvi.

Potrebo po zdravljenju in odmerek inhalacijskega kortikosteroida 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 sistemske 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 odmerek) ali odraslih v povprečnih dnevni odmerkih 800 mikrogramov (odmerjeni odmerek) niso pokazale značilnega vpliva na mineralno gostoto kosti. Informacij o učinkih večjih odmerkov zdravila Symbicort ni.

Med sistemsko in lokalno uporabo kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če ima bolnik v klinični sliki simptome, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi k oftalmologu za oceno možnih vzrokov; med temi so lahko katarakta, glavkom ali redke bolezni, na primer centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali med uporabo sistemskih in lokalnih kortikosteroidov.

### Delovanje nadledvične žleze

Zdravljenje 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 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, dolgotrajno zdravljenih z inhalacijskimi kortikosteroidi. Če se rast upočasni, je treba zdravljenje znova oceniti; cilj mora biti zmanjšanje odmerka 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. Poleg tega je treba razmisliti o napotitvi bolnika k zdravniku specialista za pediatrično pulmologijo.

Maloštevilni podatki dolgotrajnih študij kažejo, da večina otrok in mladostnikov, zdravljenih z inhalacijskim budezonidom, navsezadnje doseže v odrasli dobi svojo predvideno višino. Vendar so na začetku zdravljenja opazili majhen, a prehodni zaostanek v rasti (približno 1 cm). Praviloma se pojavi v prvem letu zdravljenja.

### **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). Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort ni priporočljivo za bolnike, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4.

Močan zaviralec CYP3A4 ketokonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan je v povprečju šestkratno povečal koncentracijo sočasno peroralno uporabljenega budezonida (enkrat 3 mg odmerka) 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 (enkratni odmerek 1000 mikrogramov).

#### *Farmakodinamična medsebojna delovanja*

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

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

Poleg tega lahko L–dopa, L–tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za  $\beta_2$  simpatikomimetike.

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 – adrenergikov ali antiholinergikov ima lahko aditiven bronhodilatatoren učinek.

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

Zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  lahko povzroči hipokaliemijo, ki jo lahko še poveča sočasno zdravljenje z derivati ksantina, kortikosteroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.4).

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

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnih delovanj 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 o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki študije, ki je preučevala razvoj zarodka in plodu pri podganah, niso pokazali znakov kakšnih 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). Malo verjetno je, 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, srčnožilnih bolezni v odrasli dobi ter trajnih sprememb gostote glukokortikoidnih receptorjev, nevrottransmitterskega obrata in spremembe vedenja v odmerkih, manjših od območja teratogenih odmerkov.

Med nosečnostjo se sme 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. Študije vpliva formoterola na sposobnost razmnoževanja 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 posamezno učinkovino. 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  $\beta_2$ , 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
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, spremembe vedenja (pretežno 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 potrebni inhalaciji.

Tako kot pri drugih inhalacijskih zdravilih se lahko v zelo redkih primerih (pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov) pojavi paradoksen bronhospazem s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in težkega dihanja po uporabi zdravila. Paradoksni bronhospazem se odzove na hitro delujoč inhalacijski bronhodilatator in ga je treba zdraviti takoj. 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, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, upočasnjeno rast pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakto in glavkom. Pojavita se lahko tudi večja dovzetnost za okužbe in zmanjšanje 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  $\beta_2$  lahko poveča koncentracijo humanega insulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

#### Pediatrična populacija

Otrokom, ki se dolgo časa zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno spremljati 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 zdravila 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  $\beta_2$ : tremor, glavobol in 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 formoterola, 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 prekomernih odmerkov se lahko pojavijo sistemski glukokortikoidni učinki, npr. hiperkorticizem 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. Specifične lastnosti budezonida in formoterola omogočajo uporabo kombinacije bodisi za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje bodisi za vzdrževalno zdravljenje astme.

#### *Budezonid*

Budezonid je glukokortikoid, ki ima po inhalaciji v dihalih od odmerka odvisno protivnetno delovanje 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  $\beta_2$ , 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 enkratnega odmerka.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinično uspešnost zdravila Symbicort 80  $\mu\text{g}/2,25 \mu\text{g}$  so dokumentirali z uporabo premostitvene strategije, pri kateri so podatke *in vitro* uporabili za dokaz podobnosti z zdravilom Symbicort večje jakosti (160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ ), farmakokinetične podatke pa za primerjavo zdravila Symbicort z zdravilom Symbicort Turbuhaler, s čimer je bila dokazana dostava primerljive količine učinkovine v sistemski obtok (glejte poglavje 5.2).

Ena randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija III. faze z vzporednimi skupinami je pri mladostnikih in odraslih z astmo primerjala učinkovitost in varnost zdravila Symbicort (160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  2 potiska dvakrat na dan, dostavljeni odmerek) z učinkovitostjo in varnostjo zdravila Pulmicort (budezonid 200  $\mu\text{g}$  2 potiska dvakrat na dan, odmerjena količina) in Symbicort Turbuhaler (budezonid/formoterol 160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  2 inhalaciji dvakrat na dan, dostavljeni odmerek). Zdravilo Symbicort je bilo superiorno budezonidu v zdravilu Symbicort, kar zadeva jutranji največji pretok zraka med izdihom (PEF - *peak expiratory flow*) (povprečna razlika 28,6 l/min; 95 % IZ: od 20,9 l/min do 36,4 l/min,  $p < 0,001$ ). Rezultati različnih farmacevtskih oblik zdravila Symbicort (Symbicort in Symbicort Turbuhaler) so bili primerljivi; ocenjena razlika je bila -2,8 l/min (95 % IZ: od -10,4 do 4,9 l/min).

#### *Klinična učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja s kombinacijo budezonida in formoterola*

Klinične študije pri odraslih so pokazale, da je dodatek formoterola budezonidu izboljšal simptome astme in delovanje pljuč ter zmanjšal poslabšanja. V dveh 12-tedenskih študijah je bil učinek kombinacije budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler) na delovanje pljuč enak učinku kombinacije budezonida in formoterola iz dveh različnih vsebnikov ter je presegel učinek

budezonida samega. Preiskovanci v vseh terapevtskih skupinah so uporabljali kratkodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  po potrebi. Ugotovili niso nobenih znakov zmanjšanja antiastmatičnega učinka s časom.

V dveh kliničnih študijah pri 1107 odraslih in mladostnikih z astmo je bila učinkovitost izboljšanja delovanja pljuč ( $FEV_1$  pred odmerkom in 12-urni  $FEV_1$ ) z zdravilom Symbicort (odmerek 80  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  in 160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  na potisk, inhalacijska suspenzija pod tlakom) superiorna učinkovitosti vsake posamezne učinkovine. Zdravilo Symbicort je izboljšalo dneve brez simptomov, kakovost življenja in predhodno opredeljene dogodke astme značilno bolj kot sta jih posamezno vzeta budezonid ali formoterol.

Dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila Symbicort (odmerek 80  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  in 160  $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$  na potisk, inhalacijska suspenzija pod tlakom) v primerjavi z budezonidom (odmerek 80  $\mu\text{g}$  in 160  $\mu\text{g}$  na potisk) so ovrednotili v 26-tedenski študiji varnosti in učinkovitosti pri 11963 odraslih in mladostnikih z astmo. Razmerje ogroženosti iz primerjave tveganja za resne z astmo povezane dogodke med zdravilom Symbicort in budezonidom, ocenjeno na podlagi sestavljenega opazovanega dogodka z astmo povezanih smrti, intubacij in sprejemov v bolnišnico, je bilo 1,07 (95 % IZ: od 0,70 do 1,70). Statistična neinferiornost je bila dokazana s tem, da je bila zgornja meja 95 % IZ za razmerje ogroženosti  $< 2$ . Zdravilo Symbicort je bilo statistično superiorno od budezonida, ocenjeno na podlagi časa do prvega hudega poslabšanja astme in ukrepov za nadzor simptomov.

#### *Klinična učinkovitost vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja s kombinacijo budezonida in formoterola*

Skupno je bilo 12076 bolnikov z astmo vključenih v 5 dvojno slepih študij učinkovitosti in varnosti; 4447 teh bolnikov je bilo za obdobje od 6 do 12 mesecev randomiziranih na vzdrževalno in olajševalno zdravljenje s kombinacijo budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler). Vključeni so bili samo bolniki, ki so imeli simptome kljub uporabi inhalacijskih glukokortikosteroidov.

Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje s kombinacijo budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler) je v vseh 5 študijah doseglo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje hudih poslabšanj v vseh primerjavah. To je vključevalo primerjavo s kombinacijo budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler) v večjem vzdrževalnem odmerku in s terbutalinom kot zdravilom za olajšanje (študija 735) in s kombinacijo budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler) v enakem vzdrževalnem odmerku in s formoterolom ali terbutalinom kot zdravilom za olajšanje (študija 734) (preglednica 2). V študiji 735 so bili delovanje pljuč, obvladovanje simptomov in uporaba olajševalnega zdravila podobni v vseh terapevtskih skupinah. V študiji 734 so se simptomi in uporaba olajševalnega zdravila v primerjavi s primerjalnima zdravljenjema zmanjšali, delovanje pljuč pa se je izboljšalo. Bolniki, ki so prejeli vzdrževalno in olajševalno zdravljenje s kombinacijo budezonida in formoterola (zdravilo Symbicort Turbuhaler), v vseh 5 študijah skupaj v povprečju niso potrebovali (tj. niso uporabili) olajševalnih inhalacij 57 % dni zdravljenja. Med zdravljenjem niso opazili pojava tolerance.

#### **Preglednica 2. Pregled hudih poslabšanj v kliničnih študijah**

Št. študije Trajanje	Terapevtske skupine	n	Huda poslabšanja <sup>a</sup>	
			Dogodki	Dogodki/ bolnik-let
Študija 735 6 mesecev	<b>budezonid/formoterol 160 <math>\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}</math> 2-krat na dan + po potrebi</b>	1103	125	0,23 <sup>b</sup>
	budezonid/formoterol 320 $\mu\text{g}/9 \mu\text{g}$ dvakrat na dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1099	173	0,32
	salmeterol/flutikazon 2 x 25 $\mu\text{g}/125 \mu\text{g}$ dvakrat na dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1119	208	0,38
Študija 734 12 mesecev v	<b>budezonid/formoterol 160 <math>\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}</math> 2-krat na dan + po potrebi</b>	1107	194	0,19 <sup>b</sup>
	budezonid/formoterol 160 $\mu\text{g}/4,5 \mu\text{g}$ 2-krat na dan + formoterol 4,5 $\mu\text{g}$ po potrebi	1137	296	0,29

Št. študije Trajanje	Terapevtske skupine	n	Huda poslabšanja <sup>a</sup>	
			Dogodki	Dogodki/ bolnik-let
	budezonid/formoterol 160 µg/4,5 µg 2-krat na dan + terbutalin 0,4 mg po potrebi	1138	377	0,37

<sup>a</sup> Sprejem v bolnišnico ali oskrba v ambulanti za nujno pomoč ali zdravljenje s peroralnimi steroidi.

<sup>b</sup> Zmanjšanje deleža poslabšanj je statistično značilno (vrednost  $p < 0,01$ ) v obeh primerjavah.

Primerljivo učinkovitost in varnost pri mladostnikih in odraslih so dokazali v 6 dvojno slepih študijah, ki so obsegale 5 zgoraj omenjenih študij in dodatno študijo, v kateri so uporabljali večji vzdrževalni odmerek 160 mikrogramov/4,5 mikrograma, dve inhalaciji dvakrat na dan. Te ocene temeljijo na skupno 14385 bolnikih z astmo; 1847 od teh je bilo mladostnikov. Število mladostnikov, ki so v okviru vzdrževalnega in olajševalnega zdravljenja s kombinacijo budezonida in formoterola vsaj en dan uporabili več kot 8 inhalacij, je bilo majhno in takšna uporaba je bila redka.

V 2 drugih študijah pri bolnikih, ki so poiskali zdravniško pomoč zaradi akutnih simptomov astme, je kombinacija budezonida in formoterola hitro in učinkovito olajšala bronhokonstrikcijo, podobno kot salbutamol in formoterol.

Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

V študiji enkratnega odmerka so zdravim prostovoljcem dali 8 inhalacij zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) 160 mikrogramov/4,5 mikrograma (celotni odmerek 1280 mikrogramov/36 mikrogramov). Budezonid in formoterol sta se hitro absorbirala; budezonid je dosegel največjo koncentracijo v plazmi 15 minut po inhaliranju in formoterol 6 minut po inhaliranju. Zdravilo Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) je v sistemski obtok dostavilo primerljivo količino učinkovine kot zdravilo Symbicort Turbuhaler (celotni odmerek 1280 mikrogramov/36 mikrogramov). Vrednost AUC budezonida kot ene učinkovine zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom), je bila 90 % vrednosti iz primerjalnega zdravila Symbicort Turbuhaler. Vrednost AUC formoterola, druge učinkovine zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom), je bila 116 % vrednosti iz primerjalnega zdravila Symbicort Turbuhaler.

Sistemsko izpostavljenost budezonidu in formoterolu iz zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) 160 mikrogramov/4,5 mikrograma brez ali z nastavkom **AeroChamber Plus Flow Vu** so ocenili v študiji pri zdravih prostovoljcih.

Celotna sistemska izpostavljenost zdravilu Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma (inhalacijska suspenzija pod tlakom) je bila ob uporabi z nastavkom **AeroChamber Plus Flow Vu** večja kot ob uporabi brez nastavka: vrednost AUC budezonida je bila za 68 % višja in vrednost AUC formoterola za 77 % višja. A največje povečanje izpostavljenosti so med uporabo nastavka opazili pri osebah, ki so imele brez nastavka nizko izpostavljenost (najverjetneje zaradi slabe tehnike inhaliranja).

Znakov farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med budezonidom in formoterolom ni bilo.

### Porazdelitev in biotransformacija

Vezava formoterola na beljakovine v plazmi je približno 50 % in vezava budezonida približno 90 %. Volumen porazdelitve formoterola je približno 4 l/kg in budezonida približno 3 l/kg. Formoterol se inaktivira s konjugacijo (nastajajo aktivni O-demetilirani in deformilirani presnovki, ki pa se pojavijo predvsem kot inaktivirani konjugati). Budezonid 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-budezonida in 16-alfa-hidroksi-prednizolona, je manjša od 1 % glukokortikoidne aktivnosti budezonida. Ni znakov, da bi imela formoterol in budezonid 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 % dostavljenega odmerka formoterola nepresnovljenega izloči v urinu. Formoterol ima velik sistemski očistek (približno 1,4 l/min) in povprečen končni razpolovni čas izločanja 17 ur.

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

Farmakokinetiki budezonida in formoterola pri bolnikih z odpovedjo ledvic nista znani. Pri bolnikih z boleznijo jeter se izpostavljenost budezonidu in formoterolu lahko poveča.

### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost budezonidu in formoterolu je linearno povezana z uporabljenim odmerkom.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksični učinki budezonida 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 budezonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Vendar ne kaže, da bi bili ti eksperimentalni izsledki na živalih pomembni pri uporabi 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**

apafluran (HFA 227)  
povidon  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila Symbicort je 2 leti. Rok uporabnosti po prvem odprtju je 3 mesece.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za najboljši učinek mora biti zdravilo pred uporabo na sobni temperaturi. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Zaščitite pred mrazom in neposredno sončno svetlobo.

Zaporko ustnika je treba po uporabi dobro namestiti, da se s tleskom zaskoči.

Kot pri večini zdravil za vdihavanje v tlačnih vsebnikih se tudi terapevtski učinek tega zdravila zmanjša, če je vsebnik mrzel. Zdravilo mora biti pred uporabo ogreto na sobno temperaturo. Kovinski

vsebnik vsebuje tekočino pod tlakom. Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C. Kovinskega vsebnika ne smete prebosti. Kovinskega vsebnika ne smete lomiti, prebadati ali sežigati niti tedaj, ko se zdi prazen.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tlačni vsebnik sestavljen iz kovinskega aluminijastega vsebnika, opremljen z odmernim ventilom in števcem odmerkov (potiskov). Kovinski vsebnik je nameščen v rdeč plastičen sprožilnik, opremljen je z belim plastičnim ustnikom in sivo plastično zaščitno zaporko. En inhalator po začetni pripravi zadostuje za 60 odmerkov ali 120 odmerkov (potiskov) budezonida/formoterolijevega fumarat dihidrata 80 mikrogramov/2,25 mikrograma. Vsak inhalator je posamezno zavrt v laminatno folijo, ki vsebuje sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

H/02/01477/028-029

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 4. 2002

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26 .02. 2021