

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma na vdih inhalacijska suspenzija pod tlakom

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En dostavljen odmerek (odmerek iz sprožilnika) vsebuje 160 mikrogramov budezonida na vdih in 4,5 mikrograma formoterolijevega fumarat dihidrata na vdih.

To je enakovredno odmerjeni količini, ki vsebuje 200 mikrogramov budezonida na vdih in 6 mikrogramov formoterolijevega fumarat dihidrata na vdih.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Bela suspenzija v aluminijastem vsebniku, nameščenem v rdeči sprožilnik s sivim zaščitnim pokrovčkom.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### **Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**

Zdravilo Symbicort je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB, ki imajo forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi ( $FEV_1$ ) < 70 % predvidenega normalnega (po bronhodilatatorju) in anamnezo poslabšanj kljub rednemu bronhodilatacijskemu zdravljenju (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: za inhaliranje

##### **KOPB**

*Priporočeni odmerek:*

*Odrasli:* 2 vdiha dvakrat na dan.

##### **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.

*Pediatrična populacija*

Zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma nima smiselne uporabe za simptomatsko zdravljenje KOPB pri otrocih, starih do vključno 11 let, in mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

## Navodila za pravilno uporabo zdravila Symbicort

Ob sprožitvi 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.

Običajno je priporočljivo uporabljati zdravilo Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) z nastavkom (npr. *AeroChamber Plus Flow Vu ali AeroChamber Plus*), zlasti je to priporočljivo pri bolnikih, ki imajo ali bi verjetno lahko imeli težave z uskladitvijo sprožitve in vdiha (glejte poglavje 5.2).

**Opomba:** Bolnike je treba poučiti o pravilni uporabi inhalatorja in nastavka ter skrbi zanj. Način bolnikovega inhaliranja je treba preveriti, da bi zagotovili optimalen vnos inhaliranega zdravila v pljuča. Bolniku morate naročiti naslednje:

- Skrbno preberite navodilo za uporabo v navodilu za bolnike, ki je priloženo vsakemu inhalatorju.
- Če morate uporabljati nastavek, skrbno preberite navodilo za uporabo v navodilu za bolnike, 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 pokrovček 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 zdravilna učinkovina doseže pljuča.
- Inhalator znova pretresite in ponovite.
- Po uporabi znova namestite pokrovček ustnika.
- Po vdihavanju predpisanega odmerka si usta splaknite z vodo, da boste čim bolj zmanjšali tveganje za orofaringealno kandidozo.
- Ustnik inhalatorja redno in vsaj enkrat na teden očistite s čisto suho krpico.
- Inhalatorja ne dajajte v vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Nasveti za odmerjanje

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo »inhalator z olajševalcem« vedno pri sebi (zdravilo s hitrim nastopom delovanja, ki zmanjšuje občutek težkega dihanja).

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.

Priporočljivo je, da bolniki zdravljenja z zdravilom Symbicort ne prekinijo brez nadzora zdravnika.

### Poslabšanje bolezni

Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito, mora poiskati zdravniško pomoč. Nenadno in napredujoče slabšanje urejenosti 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.

### 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 zdravljenja z inhalacijskim budezonidom običajno minimizirajo potrebo po peroralnih steroidih, toda pri bolnikih, ki prehajajo s peroralnih steroidov, lahko še nekaj časa obstaja tveganje za motnje 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 delovanja nadledvičnih žlez. V takšnih okoliščinah je treba redno spremljati delovanje osi HHA.

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 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.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasnemu zdravljenju z itakonazolom, ritonavirjem ali kakšnim drugim močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Če to ni mogoče, mora biti presledek med uporabo zdravil, ki medsebojno delujejo, 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 beta<sub>2</sub> se lahko pojavi potencialno resna hipokaliemija. Sočasno zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>. V takšnih primerih je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v serumu.

Tako kot velja za vse agoniste adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>, pridejo pri sladkornih bolnikih v poštev dodatne kontrole glukoze v krvi.

Potrebo po zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi 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 budezonidom 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 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 steroidi za sistemsko zdravljenje 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).

#### Populacija s KOPB

Za bolnike s KOPB, ki imajo FEV<sub>1</sub> pred bronhodilatatorjem > 50 % predvidenega normalnega in po bronhodilatatorju FEV<sub>1</sub> < 70 % predvidenega normalnega, podatkov o zdravilu Symbicort iz kliničnih študij ni (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali 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 (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. Maloštevni 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 (enkrat 1000 mikrogramov).

#### *Farmakodinamična medsebojna delovanja*

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

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazini 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 simpatikomimetike beta<sub>2</sub>.

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.

## **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). 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, manjših od območja teratogenih odmerkov.

Med nosečnostjo se sme zdravilo Symbicort uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja.

#### 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 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  $\beta_2$ , 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**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek zdravila</b>
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, 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 pectoris, 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 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.

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. Paradokсни 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, 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 zmoglosti 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<sub>2</sub> lahko poveča koncentracijo inzulina, prostih maščobnih kislin, glicerola in ketonskih teles v krvi.

#### 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<sub>2</sub>: 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 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. 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 KOPB.

#### *Budezonid*

Budezonid je glukokortikoid, ki ima po inhalaciji v dihalih od odmerka odvisno protivnetno delovanje in tako zmanjša simptome KOPB 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<sub>2</sub>, ki pri bolnikih z 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

Učinkovitost in varnost zdravila Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma (inhalacijska suspenzija pod tlakom) za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB so ocenili v dveh 12–mesečnih študijah (študiji 001 in 003) in eni 6–mesečni študiji (študija 002). Zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma, 2 vdihava dvakrat na dan, so primerjali z ustreznim odmerkom formoterolijevega fumarat dihidrata (4,5 mikrograma, 2 vdihava dvakrat na dan) v študijah 001, 002 in 003 ter ustreznim odmerkom budezonida (160 mikrogramov, 2 vdihava dvakrat na dan) v študiji 002.

Primarni opazovani dogodki so bili FEV<sub>1</sub> pred odmerkom in FEV<sub>1</sub> 1 uro po odmerku (študiji 001 in 002) in poslabšanja KOPB (študija 003). V celoti so v ta 3 preskušanja randomizirali 4887 bolnikov z zmerno do hudo KOPB; 1178 bolnikom je prejelo zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma. Merilo za vključitev je bil v vseh treh študijah FEV<sub>1</sub> pred bronhodilatatorjem < 50 % predvidenega normalnega. Mediani FEV<sub>1</sub> po bronhodilatatorju je bil ob presejanju v preskušanjih 39 % predvidenega normalnega.

V študijah 001 in 002 je imelo zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma v primerjavi s placebom višji FEV<sub>1</sub> po odmerku (povprečno povečanje za 180 ml v prvi in 170 ml v drugi študiji) in višji FEV<sub>1</sub> pred odmerkom (najnižja vrednost) (povprečno povečanje za 90 ml v prvi in 80 ml v drugi študiji).

V študijah 001 in 002 je imelo zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma tudi v primerjavi s formoterolom višji FEV<sub>1</sub> po odmerku (povprečno povečanje za 30 ml v prvi in 40 ml v drugi študiji) in višji FEV<sub>1</sub> pred odmerkom (najnižja vrednost) (povprečno povečanje za 40 ml v prvi in 40 ml v drugi študiji).



V 12–mesečni študiji (001) je zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma doseglo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje hudih poslabšanj (opredeljenih kot poslabšanje KOPB, ki zahteva peroralno uporabo steroidov in/ali sprejem v bolnišnico) s 37–odstotnim zmanjšanjem deleža poslabšanj ( $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom in 25–odstotnim zmanjšanjem deleža poslabšanj ( $p = 0,004$ ) v primerjavi s formoterolom. Zdravilo Symbicort je značilno zmanjšalo tveganje za prvo hudo poslabšanje za 37 % v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ) in za 23 % v primerjavi s formoterolom ( $p = 0,015$ ).

Zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma je v obeh študijah tudi značilno zmanjšalo težko dihanje, dnevno uporabo »oljaševalca«, prebujanje ponoči in izboljšalo z zdravjem povezano kakovost življenja (merjeno s celotnim seštevkom po vprašalniku *St. George's Respiratory Questionnaire*) v primerjavi s placebom.

Zaporedne meritve FEV<sub>1</sub> v obdobju 12 ur so zbrali v podskupinah bolnikov v obeh študijah, 001 in 002. Mediani čas do začetka bronhodilatacije (> 15–odstotno izboljšanje FEV<sub>1</sub>) je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma, 5 minut. Največje izboljšanje FEV<sub>1</sub> se je pojavilo približno 2 uri po odmerku in bronhodilatacijski učinek po odmerku se je na splošno ohranil 12 ur.

V drugi 12–mesečni študiji (003) je zdravilo Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma statistično značilno zmanjšalo huda poslabšanja v primerjavi s formoterolom, s 35–odstotnim zmanjšanjem števila poslabšanj ( $p < 0,001$ ) in 21–odstotnim zmanjšanjem tveganja za prvo poslabšanja ( $p = 0,026$ ).

Bolniki so zdravljenje dobro prenašali. Ocena varnosti v 3 preskušanjih je pokazala, da je varnostni profil zdravila Symbicort skladen z ugotovljenim profilom za zdravilo Symbicort Turbuhaler ter inhalacijski budezonid in formoterol kot samostojnih zdravil.

#### Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih ni smiselne uporabe zdravila Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma za simptomatsko zdravljenje KOPB.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po 5–dnevni uporabi zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) 160 mikrogramov/4,5 mikrograma (dva ali štiri vdihava dvakrat na dan) pri zdravih preiskovancih se je koncentracija budezonida v plazmi na splošno povečevala sorazmerno odmerku. Indeks kopičenja v skupini, ki je prejela dva vdihava dvakrat na dan, je bil 1,32 na budezonid in 1,77 za formoterol.

V študiji enkratnega odmerka so bolnikom s KOPB dali 12 vdihov zdravila Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) 80 mikrogramov/4,5 mikrograma (celotni odmerek 960 mikrogramov/54 mikrogramov). Povprečna največja koncentracija budezonida v plazmi 3,3 nmol/l se je pojavila 30 minut po uporabi, največja koncentracija formoterola v plazmi 167 pmol/l pa je bila dosežena hitro, v 15 minutah po uporabi.

V študiji enkratnega odmerka so zdravim prostovoljcem dali 8 vdihov zdravila Symbicort 160 mikrogramov/4,5 mikrograma inhalacijska suspenzija pod tlakom (celotni odmerek 1280 mikrogramov/36 mikrogramov) in zdravila Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramov/4,5 mikrograma (celotni odmerek 1280 mikrogramov/36 mikrogramov). Pri uporabi zdravila Symbicort v obliki inhalacijske suspenzije pod tlakom, se je v sistemski obtok dostavila primerljiva količina učinkovin kot pri uporabi zdravila Symbicort Turbuhaler. Vrednost AUC budezonida kot ene učinkovine zdravila Symbicort v obliki inhalacijske suspenzije pod tlakom, je bila 90 % tiste iz primerjalnega Turbuhalerja. Vrednost AUC formoterola, druge učinkovine zdravila Symbicort v obliki inhalacijske suspenzije pod tlakom, je bila 116 % tiste iz primerjalnega Turbuhalerja.

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

Celotna sistemska izpostavljenost zdravilu Symbicort (inhalacijska suspenzija pod tlakom) je bila ob uporabi z nastavkom *AeroChamber Plus Flow Vu* večja kot ob uporabi brez nastavka: AUC budezonida je bila za 68 % višja in 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.

#### 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 % prejetega 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 intravenskem odmerjanju 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 sistemska 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.

Predklinični podatki o potisnem plinu HFA 227 (brez CFC) na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ter razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

apafluran (HFA 227)  
povidon  
makrogol 1000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila Symbicort, v pakiranju za prodajo, 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.

Pokrovček 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 na sobni temperaturi. 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 (vdihov). Kovinski vsebnik je nameščen v rdeč plastičen sprožilnik, opremljen je z belim plastičnim ustnikom in sivim plastičnim zaščitnim pokrovčkom. En inhalator po začetni pripravi zadostuje za 120 odmerkov (vdihov) budesonida/formoterolijevega fumarat dihidrata 160 mikrogramov/4,5 mikrograma. Vsak inhalator je posamezno zavit v laminatno folijo, ki vsebuje sušilno sredstvo.

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

Ni posebnih zahtev.

## **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/02/01477/026

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

Datum prve odobritve: 11. 04. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 07. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 02. 2021