

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka isporučena doza (iz aktivatora) sadrži: 160 mikrograma budezonida po potisku i 4,5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata po potisku.

To odgovara odmjerenoj dozi koja sadrži 200 mikrograma budezonida po potisku i 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata po potisku.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Bijela suspenzija u aluminijskom spremniku unutar crvenog aktivatora sa sivim zaštitnim poklopcem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB)

Symbicort je indiciran u odraslih osoba, u dobi od 18 i više godina, za simptomatsko liječenje bolesnika s KOPB-om koji imaju forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) <70% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) i anamnezom egzacerbacija unatoč redovitoj terapiji bronhodilatatorima (također vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Put primjene: Inhalacijska primjena.

KOPB

Preporučena doza:

Odrasli: 2 inhalacije dva puta dnevno.

Opće informacije

Posebne skupine bolesnika:

Nema posebnih zahtjeva za doziranje u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka o uporabi lijeka Symbicort u bolesnika s narušenom funkcijom jetre ili bubrega. Budući da se budezonid i formoterol poglavito eliminiraju metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati u bolesnika s teškom cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena lijeka Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma u djece u dobi od 11 godina i mlađih ili u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina za simptomatsko liječenje KOPB-a.

Upute za ispravnu upotrebu lijeka Symbicort

Potiskom lijeka Symbicort iz spremnika se pri velikoj brzini oslobađa određeni volumen suspenzije. Kada bolesnik udahne kroz nastavak za usta istodobno s aktiviranjem inhalatora, lijek slijedi udahnuti zrak u dišne putove.

Sa lijekom Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) uobičajeno se preporuča korištenje inhalacijske komore (npr. *AeroChamber Plus Flow Vu* ili *AeroChamber Plus*), posebice u bolesnika koji imaju ili bi vjerojatno mogli imati poteškoće sa usklađivanjem potiska i inhalacije (vidjeti dio 5.2).

Napomena: Bolesnike je potrebno uputiti kako ispravno koristiti i čuvati njihov inhalator i inhalacijsku komoru, te je potrebno provjeriti njihovu tehniku inhalacije kako bi se osigurala optimalna dostava lijeka u pluća. Važno je uputiti bolesnika da:

- pažljivo pročitajte upute za uporabu u uputi o lijeku, priloženoj svakom inhalatoru.
- ako se koristi inhalacijska komora, pažljivo pročitajte upute za uporabu koja se nalazi u svakom pakiranju inhalacijske komore.
- ne koristite inhalator ako je sredstvo za isušivanje, koje se nalazi unutar omota, iscurilo iz svojeg pakiranja.
- dobro protrese inhalator tijekom najmanje 5 sekundi prije svake uporabe, kako bi dobro izmiješao sadržaj inhalatora.
- pripremi inhalator ispuštanjem dvije doze u zrak u slučaju da je inhalator nov, da se nije koristio dulje od tjedan dana ili je ispao.
- skinite poklopac s nastavka za usta.
- držite inhalator uspravno.
- postavite nastavak za usta u usta. Dok udišete polako i duboko, čvrsto pritisnite uređaj kako bi ispustio lijek. Nastavi udisati i zadržite dah otprilike 10 sekundi ili do granice neugode. Udisanje istodobno s aktiviranjem inhalatora osigurava dospjeće djelatne tvari u pluća.
- ponovno protrese inhalator i ponovi postupak.
- nakon uporabe vratite poklopac na nastavak za usta.
- ispire usta vodom nakon inhaliranja propisane doze i tako svede rizik od orofaringealne kandidijaze na najmanju moguću mjeru.
- redovito čistite nastavak za usta inhalatora, najmanje jedanput tjedno čistom i suhom krpicom.
- ne stavljajte inhalator u vodu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporuka za doziranje

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek imaju uz sebe inhalator za neposredno ublažavanje simptoma (*rescue inhaler*).

Bolesnike treba podsjetiti da svoju dozu održavanja lijeka Symbicort uzimaju kao što im je propisano, čak i kad nemaju simptome.

Kako bi se smanjio rizik od orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispire usta vodom nakon inhaliranja doze.

Preporučuje se da prekid liječenja lijekom Symbicort nadzire liječnik.

Pogoršanje bolesti

Ukoliko bolesnici smatraju liječenje neučinkovitim, moraju se obratiti liječniku. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole KOPB-a može biti opasno po život i bolesnik mora pristupiti hitnoj medicinskoj procjeni. U tom se stanju mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, npr. terapija oralnim kortikosteroidima, ili liječenje antibioticima u slučaju infekcije.

Prijelaz s oralne terapije

Ukoliko postoji bilo koji razlog za pretpostavku da je prethodna sistemska terapija steroidima narušila adrenalnu funkciju, potrebna je pozornost pri prijelazu bolesnika na liječenje lijekom Symbicort.

Korist inhalacijske terapije budezonidom normalno bi potrebu za oralnim steroidima trebala svesti na najmanju moguću mjeru, ali bolesnici koji s oralnih steroida prelaze na tu terapiju mogu značajnije vrijeme biti izloženi riziku narušene adrenalne rezerve. Oporavak može trajati još neko značajnije vrijeme nakon prekida oralne steroidne terapije, stoga bolesnici koji ovise o oralnim steroidima, a prebačeni su na inhalacijski budezonid, mogu još neko značajnije vrijeme biti izloženi riziku od oštećenja adrenalne funkcije. U tim uvjetima funkcija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi mora se redovito pratiti.

Tijekom prijelaza s oralne terapije na Symbicort, doći će do općenito slabijeg sistemskog djelovanja steroida, što može rezultirati pojavom simptoma alergije ili artritisa poput rinitisa, ekcema i bolova u mišićima i zglobovima. Treba započeti sa specifičnim liječenjem za ta stanja. Treba posumnjati na opći nedovoljni glukokortikosteroidni učinak ukoliko se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja. U tim slučajevima ponekad je nužno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobno liječenje s itrakonazolom, ritonavinom ili nekim drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Ako to nije moguće, vremenski razmak između primjene lijekova koji stupaju u interakciju mora biti što je moguće duži.

Oprez kod posebnih bolesti

Symbicort se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s tireotoksikozom, feokromocitomom, šećernom bolešću, neliječenom hipokalijemijom, hipertrofirajućom opstruktivnom kardiomiopatijom, idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, teškom hipertenzijom, aneurizmom ili drugim teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što su ishemijska bolest srca, tahiaritmije ili teško zatajenje srca.

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s produženim QTc-intervalom. I sam formoterol može izazvati produženje QTc-intervalu.

Visoke doze agonista β_2 -adrenoreceptora mogu izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju. Istodobno liječenje agonistima β_2 -adrenoreceptora i lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju ili pojačati hipokalijemijski učinak, primjerice derivatima ksantina, steroidima i diureticima, može pridonijeti mogućem hipokalijemijskom učinku agonista β_2 -adrenoreceptora. U tim slučajevima se preporučuje praćenje razine kalija u serumu.

Kao i u slučaju svih agonista β_2 -adrenoreceptora, u bolesnika s dijabetesom potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu glukoze u krvi.

Potrebu za inhalacijskim kortikosteroidima treba preispitati u bolesnika s aktivnom ili latentnom tuberkulozom pluća te gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih putova.

Sistemske učinci

Sistemske učinci mogu se javiti sa svakim inhalacijskim kortikosteroidom, posebno prilikom primjene velikih doza tijekom duljeg razdoblja. Manje je vjerojatno da će se ovi učinci javiti uz inhalacijsko liječenje, nego uz liječenje peroralnim kortikosteroidima. Mogući sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom, te rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (posebno u djece) (vidjeti dio 4.8).

O mogućim učincima na gustoću kostiju mora se voditi računa poglavito u bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju velike doze, a istodobno imaju čimbenike rizika za razvoj osteoporoze. Dugoročna ispitivanja s inhalacijskim budezonidom u djece na prosječnoj dnevnoj dozi od 400 mikrograma (odmjerna doza) ili u odraslih na dnevnim dozama od 800 mikrograma (odmjerna doza) nisu pokazala bilo kakve značajne učinke na mineralnu gustoću kostiju. Nisu dostupne informacije koje se odnose na učinke većih doza lijeka Symbicort.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Adrenalni učinci

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ne smije se naglo prekinuti.

Produljeno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, osobito dozama višima od preporučenih, također može rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se mora razmotriti uvođenje dodatnog sistemskog kortikosteroida za vrijeme razdoblja stresa, poput jakih infekcija ili elektivnih kirurških zahvata. Brza redukcija doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti opaženi u akutnoj adrenalnoj krizi mogu biti nejasni, ali mogu uključivati anoreksiju, abdominalnu bol, gubitak tjelesne težine, umor, glavobolju, mučninu, povraćanje, smanjenu razinu svijesti, napadaje, hipotenziju i hipoglikemiju.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i pri inhalacijskoj terapiji drugim lijekovima, može doći do paradoksalnog bronhospazma, pri čemu se odmah nakon doziranja pojačavaju piskanje u plućima i nedostatak zraka. Ako bolesnik osjeti paradoksalni bronhospazam, mora se odmah prekinuti uzimanje lijeka Symbicort te ponovno procijeniti bolesnika i uvesti zamjensku terapiju, ako je potrebna. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

KOPB populacija

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja lijeka Symbicort u bolesnika s KOPB-om koji su imali $FEV_1 >50\%$ od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora) i $FEV_1 <70\%$ od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora) (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Potentni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) će vjerojatno značajno povišiti razinu budezonida u plazmi, stoga se mora izbjegavati istodobna primjena. Ukoliko to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budezonida mora biti što je moguće duži (vidjeti dio 4.4).

Potentni CYP3A4 inhibitor ketokonazol, 200 mg jednom dnevno, povišio je razinu u plazmi istodobno oralno primijenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) za prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primijenjen 12 sati nakon budezonida, koncentracija je bila prosječno povišena za samo tri puta, ukazujući da razdvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje razine u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida ukazuju da može doći do značajnog povišenja

razine u plazmi (za prosječno četiri puta) ukoliko se itrakonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno primjenjuje istodobno s inhalacijskim budezonidom (jednokratna doza od 1000 µg).

Farmakodinamičke interakcije

Beta-adrenergični blokatori mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Symbicort se, stoga, ne smije davati zajedno s beta-adrenergičnim blokatorima (što uključuje i kapi za oči), ukoliko za to nema nužnog razloga.

Istodobno liječenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima i tricikličkim antidepresivima može produžiti QTc-interval i povećati rizik ventrikularnih aritmija.

Osim toga, L-Dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu narušiti srčanu toleranciju β_2 -simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, što uključuje lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina, može pospješiti hipertenzivne reakcije.

Postoji povećani rizik aritmija u bolesnika koji istodobno dobivaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobna uporaba drugih beta-adrenergičnih ili antikolinergičkih lijekova može potencijalno imati aditivni bronhodilatirajući učinak.

Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama u bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženim lijeku Symbicort ili istodobnom liječenju formoterolom i budezonidom. Podaci iz embrio-fetalnog razvojnog ispitivanja na štakorima nisu pokazali dokaze o bilo kakvim dodatnim učincima te kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni formoterola u trudnica. Prema rezultatima ispitivanja na životinjama formoterol je pri vrlo visokoj sistemskoj izloženosti imao štetnih učinaka na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni iz približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s uporabom inhalacijskog budezonida. Ispitivanja na životinjama pokazala su da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). U ljudi pri preporučenim dozama taj učinak vjerojatno nije relevantan.

U ispitivanjima na životinjama također je utvrđen utjecaj povećanog prenatalnog davanja glukokortikosteroida na povećan rizik intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanju pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona.

Symbicort se smije koristiti tijekom trudnoće samo onda kad korist preteže nad mogućim rizicima.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčinom mlijeku. Ipak, pri terapijskim dozama se ne očekuju učinci na dojenče. Nije poznato prelazi li formoterol u majčino mlijeko u ljudi. Kod štakora su otkrivene male količine formoterola u majčinu mlijeku. Primjena lijeka Symbicort u dojilja smije se razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća nego bilo kakav mogući rizik za dijete.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućem učinku budezonida na plodnost. Reproductivna ispitivanja formoterola na životinjama pokazala su ponešto smanjenu plodnost muških štakora pri visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Symbicort ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Budući da Symbicort sadrži i budezonid i formoterol, može se pojaviti isti uzorak nuspojava koji je prijavljen za ta dva sastojka. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene ta dva sastojka. Najčešće nuspojave povezane s lijekom su farmakološki predvidljive nuspojave terapije agonistima β_2 -adrenoreceptora, kao što su tremor i palpitacije. One su uglavnom blage i obično nestaju unutar nekoliko dana liječenja.

Nuspojave koje su povezane s uzimanjem budezonida ili formoterola navedene su u tablici i razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Tablica 1

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza orofarinksa, pneumonija (u bolesnika s KOPB-om)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Trenutne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, usporenje rasta, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalijemija
	Vrlo rijetko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Agresivnost, psihomotorna hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	Vrlo rijetko	Depresija, promjene ponašanja (predominantno u djece)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, tremor
	Manje često	Omaglica
	Vrlo rijetko	Poremećaji okusa
Poremećaji oka	Manje često	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
	Vrlo rijetko	Katarakta i glaukom
Srčani poremećaji	Često	Palpitacije
	Manje često	Tahikardija
	Rijetko	Srčane aritmije, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
	Vrlo rijetko	Angina pectoris, produljenje QTc intervala
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Promjenjivi krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Često	Blaga iritacija grla, kašalj, disfonija uključujući promuklost
	Rijetko	Bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Modrice
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi mišića

Kandidijaza orofarinksa se događa zbog odlaganja lijeka. Savjetovanje bolesnika da isperu usta vodom nakon svake doze smanjit će rizik na najmanju moguću razinu. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na liječenje topikalnim lijekovima protiv gljivica bez potrebe za prekidom primjene inhalacijskog kortikosteroida.

Kao i s drugom inhalacijskom terapijom, paradoksalni bronhospazam može nastupiti vrlo rijetko, kod manje od 1 na 10 000 ljudi, s trenutnim pojačanjem piskanja u plućima i nedostatkom zraka nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće inhalacijske bronhodilatatore, te ga se mora odmah liječiti. Mora se odmah prestati uzimati lijek Symbicort, bolesnika je potrebno pregledati i uvesti zamjensku terapiju, ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Moguća je pojava sistemskih učinaka inhalacijskih kortikosteroida, osobito pri visokim dozama propisanim kroz produljeno razdoblje. Vjerojatnost pojave ovih učinaka je mnogo manja nego kod oralnih kortikosteroida. Mogući sistemski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom. Povećana podložnost infekcijama i smanjenje sposobnosti adaptacije na stres se mogu također pojaviti. Učinci su vjerojatno ovisni o dozi, razdoblju izlaganja, istodobnom i prethodnom izlaganju steroidima i individualnoj osjetljivosti.

Liječenje agonistima β_2 -adrenoreceptora može dovesti do povećanja razina inzulina, slobodnih masnih kiselina, glicerola i ketonskih tijela u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziiranje formoterolom vjerojatno bi dovelo do učinaka koji su tipični za agoniste β_2 -adrenoreceptora: tremor, glavobolja, palpitacije. U izoliranim slučajevima prijavljeni su simptomi tahikardije, hiperglikemije, hipokalemije, produljenog QTc-intervalu, aritmije, mučnine i povraćanja. Može biti indicirano simptomatsko i potporno liječenje. Doza formoterola od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata u bolesnika s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela do sigurnosnih pitanja. Akutno predoziranje budezonidom, čak i vrlo visokim dozama, ne treba očekivati kao klinički problem. Kada se uzima kronično u vrlo visokim dozama, mogu se pojaviti sistemski glukokortikosteroidni učinci, poput hiperkorticizma i adrenalne supresije.

Ako se liječenje lijekom Symbicort mora prekinuti zbog predoziranja formoterolom, mora se razmotriti terapija odgovarajućim inhalacijskim kortikosteroidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova. Adrenergici, inhalacijski lijekovi.

ATK oznaka: R03AK07

Mehanizmi djelovanja i farmakodinamički učinci

Symbicort sadrži formoterol i budezonid, koji imaju različite načine djelovanja i koji pokazuju aditivne učinke u redukciji egzacerbacija KOPB-a.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid koji kad se inhalira ima o dozi ovisno protuupalno djelovanje na dišne putove, što rezultira redukcijom simptoma i manjim brojem egzacerbacija KOPB-a. Budezonid

primijenjen inhalacijom ima manje teških nuspojava nego sistemski kortikosteroidi. Točan mehanizam odgovoran za protuupalni učinak glukokortikosteroida nije poznat.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist β_2 -adrenoreceptora koji kad se inhalira rezultira brзом i dugotrajnom relaksacijom glatkih mišića bronha u bolesnika s opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatacijski učinak ovisi o dozi, s nastupom učinka unutar 1 do 3 minute. Trajanje učinka je najmanje 12 sati nakon jednokratne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 160 mikrograma/4,5 mikrograma kod simptomatskog liječenja bolesnika s KOPB-om procijenjena je u dva 12-mjesečna ispitivanja (Ispitivanje 001 i 003) i jednom 6-mjesečnom ispitivanju (Ispitivanje 002). Doza lijeka Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma od 2 inhalacije dvaput dnevno uspoređena je s odgovarajućom dozom formoterolfumarata dihidrata (4,5 μ g, 2 inhalacije dvaput dnevno) u Ispitivanjima 001, 002 i 003 i odgovarajućom dozom budezonida (160 μ g, 2 inhalacije dvaput dnevno) u Ispitivanju 002.

Primarni ishodi bili su FEV₁ prije doziranja i 1 sat nakon doziranja (Ispitivanja 001 i 002) te egzacerbacije KOPB-a (Ispitivanje 003). Sveukupno je 4887 bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om randomizirano u 3 ispitivanja, od čega je njih 1178 liječeno lijekom Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma. Kriterij uključivanja za sva tri ispitivanja bio je FEV₁ <50% od predviđene normale (prije primjene bronhodilatatora). Prilikom probira, medijan FEV₁ bio je 39% od predviđene normale (nakon primjene bronhodilatatora).

U ispitivanjima 001 i 002, Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma bio je superioran u odnosu na placebo za FEV₁ nakon doziranja (srednje povećanje od 180 ml odnosno 170 ml) i prije doziranja (tijekom doziranja) (srednje povećanje od 90 ml odnosno 80 ml).

U ispitivanjima 001 i 002, Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma također je bio superioran u odnosu na formoterol za FEV₁ nakon doziranja (srednje povećanje od 30 odnosno 40 ml) i FEV₁ prije doziranja (tijekom doziranja) (srednje povećanje od 40 ml odnosno 40 ml).

U 12-mjesečnom ispitivanju (001), Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma rezultirao je statistički i klinički značajnom redukcijom teških egzacerbacija (definiranih kao pogoršanje KOPB-a koje zahtijeva liječenje peroralnim steroidima i/ili hospitalizaciju), uz redukciju stope egzacerbacija od 37% (p<0,001) u usporedbi s placeboom te redukciju stope egzacerbacija od 25% (p=0,004) u usporedbi s formoterolom. Symbicort je značajno smanjio rizik od prve teške egzacerbacije za 34% u usporedbi s placeboom (p<0,001) i za 23% u usporedbi s formoterolom (p=0,015).

Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma je također značajno smanjio nedostatak zraka, dnevnu primjenu lijekova za neposredno ublažavanje simptoma i buđenje tijekom noći te je poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem (izmjereno prema rezultatu upitnika *St. George's Respiratory Questionnaire*) u usporedbi s placeboom u oba ispitivanja.

Serijska mjerenja FEV₁ tijekom 12 sati provedena su u podskupinama bolesnika u oba ispitivanja, Ispitivanju 001 i 002. Medijan vremena do nastupa bronhodilatacije (poboljšanje FEV₁ od >15%) opažen je nakon 5 minuta u bolesnika koji su liječeni lijekom Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma. Maksimalno poboljšanje FEV₁ nastupilo je približno 2 sata nakon doziranja, dok se bronhodilatacijski učinak nakon doziranja općenito zadržao tijekom 12 sati.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju (003), Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma rezultirao je statistički značajnom redukcijom teških egzacerbacija u usporedbi s formoterolom, uz redukciju broja egzacerbacija za 35% (P<0,001) i redukciju rizika od egzacerbacija za 21% (p=0,026).

Liječenje je bilo dobro podnošeno. Procjena sigurnosti u sva 3 ispitivanja pokazala je da je sigurnosni profil lijeka Symbicort dosljedan s uspostavljenim profilom za Symbicort Turbuhaler i inhalacijskim lijekovima koji sadrže samo budezonid ili formoterol.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Symbicort 160 mikrograma/4,5 mikrograma u djece i adolescenata za simptomatsko liječenje KOPB-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 160 mikrograma/4,5 mikrograma (dvije ili četiri inhalacije dvaput dnevno) tijekom 5 dana u zdravih ispitanika, koncentracija budezonida u plazmi općenito se povećala proporcionalno s dozom. Akumulacijski indeks za skupinu koja je primila dvije inhalacije dvaput dnevno bio je 1,32 za budezonid i 1,77 za formoterol.

U ispitivanju jednokratne doze, 12 inhalacija lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 80 mikrograma/4,5 mikrograma (ukupna doza 960/54 µg) primijenjeno je u bolesnika s KOPB-om. Srednja vršna koncentracija budezonida u plazmi od 3,3 nmol/l nastupila je 30 minuta nakon doziranja dok je srednja vršna koncentracija formoterola u plazmi od 167 pmol/l nastupila brzo, 15 minuta nakon doziranja.

U ispitivanju jednokratne doze, 8 inhalacija lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 160 mikrograma/4,5 mikrograma (ukupna doza 1280/36 µg) i lijeka Symbicort Turbuhaler 160 mikrograma/4,5 mikrograma (ukupna doza 1280/36 µg) primijenjeno je u zdravih ispitanika. Lijekom Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) je isporučena usporediva količina djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju kao i lijekom Symbicort Turbuhaler. Vrijednost AUC za budezonid za lijek Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) bila je 90% od vrijednosti za komparator Turbuhaler. Vrijednost AUC za formoterol za lijek Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) bila je 116% od vrijednosti za komparator Turbuhaler.

Sistemska izloženost budezonidu i formoterolu pri uporabi lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 160 mikrograma/4,5 mikrograma sa ili bez **AeroChamber Plus Flow Vu** inhalacijske komore ocijenjena je u ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca.

Ukupna sistemska izloženost lijeku Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) primijenjenog putem **AeroChamber Plus Flow Vu** inhalacijske komore bila je povećana u usporedbi sa primjenom lijeka bez inhalacijske komore, sa srednjom AUC koja je bila veća 68% za budezonid i 77% za formoterol. Međutim, najviše povećanje izloženosti lijeku sa primjenom inhalacijske komore zapažena je kod ispitanika koji su imali nisku izloženost lijeku bez primjene inhalacijske komore (najvjerojatnije zbog loše inhalacijske tehnike).

Nema dokaza farmakokinetičkih interakcija između budezonida i formoterola.

Distribucija i biotransformacija

Vežanje na proteine u plazmi iznosi otprilike 50% za formoterol i 90% za budezonid. Volumen distribucije formoterola iznosi oko 4 l/kg, a budezonida 3 l/kg. Formoterol se inaktivira putem konjugacijskih reakcija (stvaraju se aktivni O-demetilirani i deformilirani metaboliti, ali oni se uglavnom vide kao inaktivirani konjugati). Budezonid prolazi visoki stupanj biotransformacije (otprilike 90%) tijekom prvog prolaza kroz jetru, i prelazi u metabolite niske glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost glavnih metabolita, 6-beta-hidroksibudezonida i 16-alfa-hidroksiprednizolona, manja je od 1% aktivnosti budezonida. Nema naznaka za bilo kakve metaboličke interakcije ili reakcije istiskivanja između formoterola i budezonida.

Eliminacija

Najveći dio doze formoterola se transformira metabolizmom u jetri i eliminira bubrežnim putem. Nakon inhalacije, urinom se izluči 8% do 13% isporučene doze formoterola u nemetaboliziranom obliku. Formoterol ima visoki sistemski klirens (oko 1,4 l/min.) i završno poluvrijeme eliminacije prosječno iznosi 17 sati.

Budezonid se eliminira metabolizmom kojeg uglavnom katalizira enzim CYP3A4. Metaboliti budezonida eliminiraju se urinom kao takvi ili u konjugiranom obliku. Samo je neznatna količina nepromijenjenog budezonida otkrivena u urinu. Budezonid ima visok sistemski klirens (oko 1,2 l/min.) i poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon intravenske primjene iznosi prosječno 4 sata.

Nije poznata farmakokinetika budezonida ili formoterola u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega. Izloženost budezonidu i formoterolu može biti povećana u bolesnika s bolešću jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost kako budezonidu tako i formoterolu u linearnoj je korelaciji s primijenjenom dozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost primijećena u ispitivanjima budezonida i formoterola na životinjama, primijenjenih zasebno ili u kombinaciji, bila je povezana s prevelikom farmakološkom aktivnošću.

U reprodukcijским ispitivanjima na životinjama pokazano je da kortikosteroidi, kao što je budezonid, induciraju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostura). Međutim, rezultati tih eksperimentalnih ispitivanja na životinjama ne čine se relevantnima za ljude pri preporučenim dozama. Reprodukcijska ispitivanja formoterola na životinjama pokazala su nešto smanjenu plodnost muških štakora pri velikom sistemskom izlaganju, te gubitke embrija pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljenje i porođajnu težinu pri značajno većoj sistemskoj izloženosti nego što je to bila izloženost tijekom kliničke uporabe. Međutim, ti se rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama ne čine relevantnima za ljude.

Neklinički podaci o potisnom plinu HFA 227 bez CFC-a ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Apafluran (HFA 227)

Povidon

Makrogol 1000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka Symbicort u originalnom pakiranju prije otvaranja je 2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za najbolje rezultate, ovaj lijek treba biti na sobnoj temperaturi prije primjene. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Zaštititi od smrzavanja i izravne sunčeve svjetlosti.

Nakon uporabe vratiti poklopac na nastavak za usta i čvrsto ga gurnuti na mjesto.

Kao i kod većine inhalacijskih lijekova u spremniku pod pritiskom, terapijski učinak ovog lijeka je smanjen kada je spremnik hladan. Ovaj lijek treba držati na sobnoj temperaturi prije uporabe. Spremnik sadrži stlačenu tekućinu. Ne izlažite ga temperaturama iznad 50 °C. Ne bušite spremnik. Spremnik se ne smije lomiti, bušiti ili paliti, čak ni kada se čini prazan.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Stlačeni spremnik kojeg čini aluminijski spremnik obložen iznutra, zatvoren odmjernim ventilom i pričvršćen na pokazivač doze. Spremnik je uložen u crveni plastični aktivator čiji su sastavni dio bijeli plastični nastavak za usta i integrirani sivi plastični zaštitni poklopac. Svaki inhalator isporučuje 120 doza budezonida/formoterolfumarat dihidrata 160/4,5 mikrograma, nakon prvotne pripreme inhalatora. Svaki inhalator se nalazi u zasebnom omotu od laminirane folije koja sadrži tvar za isušivanje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca d.o.o.
Ulica Vjekoslava Heinzela 70
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-446429052

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.04.2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.02.2024.