

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Symbicort 80 mikrograma/2,25 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka isporučena doza (iz aktivatora) sadrži: 80 mikrograma budezonida i 2,25 mikrograma formoterolfumarat dihidrata po potisku. To odgovara odmjerenoj dozi koja sadrži 100 mikrograma budezonida i 3 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

Astma

Symbicort je indiciran kod odraslih osoba i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina) za redovito liječenje astme kada je primjereno kombinirano liječenje (inhalacijskim kortikosteroidom i dugodjelujućim agonistom β_2 -adrenoreceptora):

- kod bolesnika koji astmu ne mogu na zadovoljavajući način kontrolirati inhalacijskim kortikosteroidima i inhalacijskim kratkodjelujućim agonistima β_2 -adrenoreceptora primijenjenima „prema potrebi“,
- ili
- kod bolesnika koji već prikladno kontroliraju astmu inhalacijskim kortikosteroidima i agonistima β_2 -adrenoreceptora dugog djelovanja.

4.2 Doziranje i način primjene

Put primjene: Inhalacijska primjena.

Doziranje

Astma

Symbicort nije namijenjen za početno liječenje astme. Doziranje sastavnica lijeka Symbicort individualno je i mora se prilagoditi težini bolesti. To treba uzeti u obzir ne samo pri započinjanju liječenja kombiniranim lijekovima, nego i pri prilagodbi doze održavanja. Ako je nekom bolesniku potrebna drugačija kombinacija doza nego što je ona koju sadrži inhalator, moraju mu se propisati odgovarajuće doze agonista β_2 -adrenoreceptora i/ili kortikosteroida u zasebnim inhalatorima.

Dozu je potrebno titrirati do najniže doze pri kojoj se održava učinkovita kontrola simptoma. Bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom liječnika tako da doziranje lijeka Symbicort bude optimalno. Kad se dugotrajna kontrola simptoma održava najmanjom preporučenom dozom, tada se u sljedećem koraku može pokušati samo s inhalacijskim kortikosteroidom.

Symbicort se može koristiti prema dva terapijska pristupa:

A. Symbicort kao terapija održavanja: Symbicort se uzima kao redovita terapija održavanja, uz zaseban brzodjelujući bronhodilatator za hitno simptomatsko liječenje.

B. Symbicort kao terapija održavanja i terapija za akutna pogoršanja astme: Symbicort se uzima kao redovita terapija za održavanje i po potrebi za ublažavanje simptoma.

A. Symbicort kao terapija održavanja

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek imaju zaseban brzodjelujući bronhodilatator dostupan za hitno simptomatsko liječenje.

Preporučene doze:

Odrasli (u dobi od 18 ili više godina): 2 - 4 potiska dvaput dnevno. Nekim bolesnicima može biti potrebno do najviše 8 potisaka dvaput dnevno.

Adolescenti (12 - 17 godina): 2 - 4 potiska dvaput dnevno.

Obično u praksi, nakon postizanja kontrole simptoma režimom primjene dvaput dnevno, titriranje do najmanje učinkovite doze može uključivati uzimanje lijeka Symbicort jednom dnevno, kad je prema mišljenju liječnika za održavanje kontrole potreban dugodjelujući bronhodilatator u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidom.

Povećana uporaba zasebnog brzodjeljućeg bronhodilatatora ukazuje na pogoršanje podležećeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije za astmu.

Djeca mlađa od 12 godina: Budući da su dostupni samo ograničeni podaci za Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 80 mikrograma/2,25 mikrograma po potisku, Symbicort se ne preporučuje za terapiju održavanja kod djece.

B. Symbicort kao terapija održavanja i terapija za akutna pogoršanja astme

Bolesnici uzimaju dnevnu dozu održavanja lijeka Symbicort i dodatno uzimaju Symbicort prema potrebi za ublažavanje simptoma. Bolesnicima treba savjetovati da uvijek imaju Symbicort dostupan za hitno simptomatsko liječenje.

Bolesnici koji primjenjuju Symbicort kao terapiju za akutna pogoršanja astme trebaju razgovarati sa svojim liječnikom o primjeni lijeka Symbicort za prevenciju bronhokonstrikcije izazvane alergenima ili tjelovježbom; kod davanja preporuke za primjenu treba uzeti u obzir koliko je često potrebna bronhodilatacija. U slučaju česte potrebe za bronhodilatacijom bez odgovarajuće potrebe za povećanom dozom inhalacijskih kortikosteroida potrebno je primijeniti neku drugu terapiju za akutna pogoršanja astme.

Symbicort kao terapiju održavanja i terapiju za akutna pogoršanja astme naročito je potrebno razmotriti kod bolesnika sa:

- neodgovarajućom kontrolom astme i učestalom potrebom za simptomatskim liječenjem akutnih pogoršanja
- egzacerbacijama astme u prošlosti koje su zahtijevale medicinsku intervenciju.

Kod bolesnika koji često uzimaju veliki broj potisaka lijeka Symbicort prema potrebi potrebno je pažljivo praćenje zbog moguće pojave nuspojava povezanih s dozom.

Preporučene doze:

Odrasli i adolescenti (u dobi od 12 ili više godina): Preporučena doza održavanja je 4 potiska dnevno, a primjenjuje se ili kao 2 potiska ujutro i 2 potiska navečer ili kao 4 potiska ujutro ili navečer. Za neke će bolesnike možda biti prikladna doza održavanja od 4 potiska dvaput dnevno. Bolesnici bi trebali primijeniti 2 dodatna potiska prema potrebi za ublažavanje simptoma. Ako simptomi traju i nakon nekoliko minuta, potrebno je primijeniti 2 dodatna potiska. Odjednom se ne smije primijeniti više od 12 potisaka.

Obično nije potrebna ukupna dnevna doza veća od 16 potisaka; međutim, tijekom ograničenog razdoblja mogla bi se koristiti ukupna dnevna doza do najviše 24 potiska. Bolesnicima koji primjenjuju više od 16 potisaka dnevno mora se snažno preporučiti da potraže medicinski savjet. Njih je potrebno ponovno ocijeniti i ponovno razmotriti njihovu terapiju održavanja.

Djeca mlađa od 12 godina: Symbicort kao terapija održavanja i terapija za akutna pogoršanja astme ne preporučuje se za djecu.

Opće informacije

Posebne skupine bolesnika:

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

Upute za ispravnu primjenu lijeka Symbicort

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

Kod primjene lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) obično se preporučuje koristiti inhalacijsku komoru (npr. *AeroChamber Plus Flow Vu ili AeroChamber Plus*), posebice kod bolesnika koji imaju ili bi vjerojatno mogli imati poteškoća s usklađivanjem potiska i inhalacije (vidjeti dio 5.2).

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

- pozorno pročita upute za uporabu u uputi o lijeku, priloženoj svakom inhalatoru.
- ako se koristi inhalacijska komora, pozorno pročita upute za uporabu koje se nalaze u svakom pakiranju inhalacijske komore.
- ne koristi inhalator ako je sredstvo za sušenje, koje se nalazi unutar omota, iscurilo iz svog pakiranja.
- dobro protrese inhalator tijekom najmanje 5 sekundi prije svake uporabe, kako bi dobro izmiješao sadržaj inhalatora.
- pripremi inhalator ispuštanjem dvaju potisaka u zrak u slučaju da je inhalator nov, da se nije koristio dulje od tjedan dana ili je ispaao.
- skine poklopac s nastavka za usta.
- drži inhalator uspravno.
- stavi nastavak za usta u usta. Dok udiše polako i duboko, čvrsto pritisne uređaj kako bi ispustio lijek. Nastavi udisati i zadrži dah otprilike 10 sekundi ili do granice neugode. Udisanje istodobno s aktiviranjem inhalatora osigurava dospijeće djelatnih tvari u pluća.
- ponovno protrese inhalator i ponovi postupak.
- nakon uporabe vrati poklopac na nastavak za usta.
- ispere usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja i tako svede rizik od orofaringealne kandidijaze na najmanju moguću mjeru. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, bolesnici također trebaju isprati usta vodom nakon inhaliranja lijeka prema potrebi.
- redovito čisti nastavak za usta inhalatora, najmanje jedanput tjedno čistom i suhom krpicom.
- ne stavlja 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 doziranja

Kad je jednom postignuta kontrola simptoma astme, može se razmotriti postupno smanjivanje doze lijeka Symbicort. Važno je redovno kontrolirati bolesnike tijekom smanjivanja intenziteta terapije. Potrebno je koristiti najmanju učinkovitu dozu lijeka Symbicort (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima treba savjetovati da uvijek imaju kod sebe inhalator za hitno simptomatsko liječenje, bilo Symbicort (za bolesnike koji uzimaju Symbicort kao terapiju održavanja i terapiju za akutna pogoršanja astme) ili zaseban brzodjelujući bronhodilatator (za bolesnike koji uzimaju Symbicort samo kao terapiju održavanja).

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

Kako bi se minimizirao rizik od orofaringealne kandidijaze (vidjeti dio 4.8), bolesnika treba uputiti da ispere usta vodom nakon inhaliranja doze održavanja. Ako se pojavi orofaringealna kandidijaza, bolesnici također trebaju isprati usta vodom nakon inhaliranja prema potrebi.

Preporučuje se postupno smanjivanje doze pri prekidu liječenja. Lijek se ne smije naglo prestati uzimati. Potpuni prekid primjene inhalacijskih kortikosteroida treba razmotriti samo kada je to privremeno potrebno da bi se potvrdila dijagnoza astme.

Pogoršanje bolesti

Tijekom liječenja lijekom Symbicort mogu se pojaviti ozbiljni štetni događaji povezani s astmom i egzacerbacije. Bolesnike je potrebno uputiti da nastave liječenje, ali i da potraže liječnički savjet ako simptomi astme ostanu nekontrolirani ili se pogoršaju nakon početka primjene lijeka Symbicort.

Ako bolesnici smatraju liječenje neučinkovitim ili prekorače najveću preporučenu dozu lijeka Symbicort, moraju se obratiti liječniku (vidjeti dio 4.2). Povećana uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje ukazuje na pogoršanje podležećeg stanja i zahtijeva ponovnu procjenu terapije za astmu. Iznenadno i progresivno pogoršanje kontrole astme može biti opasno po život i mora se provesti hitna medicinska ocjena bolesnika. U takvoj se situaciji mora razmotriti potreba za pojačanom terapijom kortikosteroidima, npr. ciklus oralnih kortikosteroida ili liječenje antibioticima u slučaju infekcije.

Bolesnici ne smiju započinjati liječenje lijekom Symbicort tijekom egzacerbacije ni tijekom značajnog ili akutnog pogoršanja astme.

Prijelaz s oralne terapije

Ako postoji bilo koji razlog za pretpostavku da je prethodna sistemska terapija steroidima narušila adrenalnu funkciju, potreban je oprez pri prebacivanju bolesnika na liječenje lijekom Symbicort.

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

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. Ako se, u rijetkim slučajevima, pojave simptomi poput umora, glavobolje, mučnine i povraćanja, treba posumnjati na općenito nedovoljan glukokortikosteroidni učinak. U tim slučajevima ponekad je nužno privremeno povećanje doze oralnih glukokortikosteroida.

Interakcije s lijekovima

Istodobno liječenje itrakonazolom, ritonavinom ili 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. Kod bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 ne preporučuje se primjena lijeka Symbicort kao terapije održavanja i terapije za akutna pogoršanja astme.

Oprez kod posebnih bolesti

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

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s produljenim QTc-intervalom. I sam formoterol može izazvati produljenje 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. Poseban se oprez preporučuje kod nestabilne astme kod koje varira uporaba bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje, kod akutne teške astme kod koje hipoksija može povećati postojeći rizik, te kod drugih stanja kod kojih je vjerojatnost hipokalijemije povećana. U tim se slučajevima preporučuje praćenje razine kalija u serumu.

Kao kod svih agonista β_2 -adrenoreceptora, kod bolesnika sa šećernom bolešću potrebno je razmotriti dodatnu kontrolu glukoze u krvi.

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

Sistemske učinci

Sistemske učinci mogu se javiti kod svakog inhalacijskog kortikosteroida, posebno prilikom primjene velikih doza tijekom duljih razdoblja. Mnogo je manje vjerojatno da će se ovi učinci javiti uz inhalacijsko liječenje nego uz liječenje oralnim kortikosteroidima. Mogući sistemske učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidna obilježja, adrenalnu supresiju, zastoje u rastu djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu i glaukom, a rjeđe i niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje, uključujući psihomotoričku hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (posebno kod djece) (vidjeti dio 4.8).

O mogućim učincima na gustoću kostiju mora se voditi računa poglavito kod bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju velike doze, a istodobno imaju čimbenike rizika za razvoj osteoporoze. Dugoročna ispitivanja inhalacijskog budezonida kod djece koja su primala srednje dnevne doze od 400 mikrograma (odmjerena doza) ili kod odraslih koji su primali dnevne doze od 800 mikrograma (odmjerena doza) nisu pokazala nikakve značajne učinke na mineralnu gustoću kostiju. Nisu dostupne informacije koje se odnose na učinke većih doza lijeka Symbicort.

Pri sustavnoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti upućivanje 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 primjene kortikosteroida.

Adrenalna funkcija

Liječenje dodatnim sistemskim steroidima ili inhalacijskim budezonidom ne smije se naglo prekinuti.

Dugotrajno liječenje visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida, osobito dozama višima od preporučenih, također može rezultirati klinički značajnom adrenalnom supresijom. Stoga se mora razmotriti dodatna primjena sistemskog kortikosteroida za vrijeme razdoblja stresa, poput teških infekcija

ili elektivnih kirurških zahvata. Brzo smanjenje doze steroida može uzrokovati akutnu adrenalnu krizu. Simptomi i znakovi koji mogu biti primjetni kod akutne adrenalne krize 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 doživi paradoksalni bronhospazam, mora se odmah prekinuti uzimanje lijeka Symbicort te ponovno procijeniti bolesnika i uvesti zamjensku terapiju, ako je potrebna. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator te se mora odmah liječiti (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito praćenje visine djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima. Ako je rast usporen, liječenje se mora ponovno razmotriti s ciljem smanjivanja doze inhalacijskog kortikosteroida do najniže doze pri kojoj je održana učinkovita kontrola astme, ako je moguće. Koristi liječenja kortikosteroidima te mogući rizici od supresije rasta moraju se pomno odvagati. Potrebno je, osim toga, razmotriti upućivanje bolesnika pedijatru specijalistu za respiratorne bolesti.

Ograničen broj podataka iz dugoročnih kliničkih ispitivanja ukazuje na to da će većina djece i adolescenata koji se liječe inhalacijskim budezonidom u konačnici doseći normalnu visinu u odrasloj dobi. Međutim, na početku je opaženo malo, ali prolazno usporavanje rasta (za približno 1 cm). Do toga obično dolazi u prvoj godini liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Jaki inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori HIV proteaze) vjerojatno će značajno povisiti razinu budezonida u plazmi, stoga se mora izbjegavati njihova istodobna primjena. Ako to nije moguće, vremenski interval između primjene inhibitora i budezonida mora biti što je moguće dulji (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 ne preporučuje se primjena lijeka Symbicort kao terapije održavanja i terapije za akutna pogoršanja astme.

Ketokonazol, jak inhibitor CYP3A4, primijenjen u dozi od 200 mg jednom dnevno povisio je razinu istodobno peroralno primijenjenog budezonida (jednokratna doza od 3 mg) u plazmi prosječno šest puta. Kad je ketokonazol bio primijenjen 12 sati nakon budezonida, koncentracija je bila prosječno povišena samo tri puta, ukazujući na to da razdvajanje vremena primjene može smanjiti povećanje razine u plazmi. Ograničeni podaci o ovoj interakciji visokih doza inhalacijskog budezonida ukazuju na to da može doći do značajnog povišenja razine u plazmi (prosječno četiri puta) ako se itrakonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno primjenjuje istodobno s inhalacijskim budezonidom (jedna doza od 1000 µg).

Farmakodinamičke interakcije

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

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, fenotiazinima, antihistaminicima (terfenadin) i tricikličkim antidepressivima može produljiti QTc-interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija.

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

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

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

Istodobna primjena drugih beta-adrenergičkih ili antikolinergičkih lijekova može imati potencijalno aditivan bronhodilatacijski učinak.

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

Hipokalijemija može biti rezultat liječenja beta₂-agonistima i može biti potencirana istodobnim liječenjem derivatima ksantina, kortikosteroidima i diureticima (vidjeti dio 4.4).

Nije primijećeno da budezonid i formoterol ulaze u interakcije s drugim lijekovima koji se rabe u liječenju astme.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o trudnoćama izloženima lijeku Symbicort ili istodobnom liječenju formoterolom i budezonidom. Podaci iz ispitivanja embrio-fetalnog razvoja na štakorima nisu pokazali dokaze ni o kakvom dodatnom učinku te kombinacije.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni formoterola kod trudnica. Prema rezultatima reproduktivnih ispitivanja na životinjama, formoterol je uzrokovao nuspojave pri vrlo visokoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni o približno 2000 izloženih trudnoća ne ukazuju na povećani teratogeni rizik povezan s primjenom inhalacijskog budezonida. Ispitivanja na životinjama pokazala su da glukokortikosteroidi izazivaju malformacije (vidjeti dio 5.3). Taj učinak vjerojatno nije relevantan za ljude pri preporučenim dozama.

U ispitivanjima na životinjama također je utvrđen utjecaj prenatalne primjene prekomjernih doza glukokortikoida na povećan rizik od intrauterinog zastoja u rastu, kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi i trajnih promjena gustoće glukokortikoidnih receptora, aktivnosti neurotransmitera i ponašanja pri izloženosti dozama ispod teratogenog raspona.

Symbicort se smije koristiti tijekom trudnoće samo onda kad koristi pretežu nad mogućim rizicima. Potrebno je primjenjivati najnižu učinkovitu dozu budezonida potrebnu za održanje odgovarajuće kontrole astme.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko. Ipak, pri terapijskim se dozama ne očekuju učinci na dojenče. Nije poznato prelazi li formoterol u majčino mlijeko kod ljudi. Kod štakora su otkrivene male količine formoterola u majčinu mlijeku. Primjena lijeka Symbicort kod 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 mužjaka 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 obrazac nuspojava koji je prijavljen za te dvije tvari. Nije primijećeno povećanje incidencije nuspojava nakon istodobne primjene tih dvaju sastojaka. 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 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1

<u>Klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Učestalost</u>	<u>Nuspojava</u>
Infekcije i infestacije	često	kandidijaza orofarinksa
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	trenutačne i odgođene reakcije preosjetljivosti, npr. egzantem, urtikarija, svrbež, dermatitis, angioedem i anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	vrlo rijetko	Cushingov sindrom, adrenalna supresija, zastoj u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko	hipokalijemija
	vrlo rijetko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	agresivnost, psihomotorička hiperaktivnost, anksioznost, poremećaji spavanja
	vrlo rijetko	depresija, promjene ponašanja (pretežno kod djece)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, tremor
	manje često	omaglica
	vrlo rijetko	poremećaji okusa
Poremećaji oka	manje često	zamućen vid (vidjeti i 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-intervalu
Krvožilni poremećaji	vrlo rijetko	promjenjiv krvni tlak
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	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 javlja se zbog odlaganja lijeka. Savjetovanje bolesnicima da isperu usta vodom nakon svake doze održavanja smanjit će rizik na najmanju moguću razinu. Kandidijaza orofarinksa obično reagira na liječenje topikalnim lijekovima protiv gljivica bez potrebe za prekidom primjene inhalacijskog kortikosteroida. Pojavi li se kandidijaza orofarinksa, bolesnici trebaju isprati usta vodom i nakon inhalacija prema potrebi.

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, vrlo rijetko (kod manje od 1 na 10 000 ljudi) može se javiti paradoksalni bronhospazam, uz trenutačno pojačanje piskanja u plućima i nedostatak zraka nakon doziranja. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujući inhalacijski bronhodilatator te se mora odmah liječiti. Mora se odmah prekinuti primjena lijeka Symbicort, pregledati bolesnika i uvesti zamjensku terapiju, ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Moguća je pojava sistemskih učinaka inhalacijskih kortikosteroida, osobito pri visokim dozama propisanim kroz dulje razdoblje. Vjerojatnost pojave ovih učinaka mnogo je 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. Moguća je i povećana podložnost infekcijama te smanjenje sposobnosti prilagodbe na stres. 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.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se redovito pratiti visinu djece koja se dugotrajno liječe inhalacijskim kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

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

Predoziranje formoterolom vjerojatno bi dovelo do učinaka koji su tipični za agoniste β_2 -adrenoreceptora: tremora, glavobolje, palpitacija. U izoliranim slučajevima prijavljeni su simptomi tahikardije, hiperglikemije, hipokalijemije, produljenog QTc-intervalu, aritmije, mučnine i povraćanja. Može biti indicirano simptomatsko i potporno liječenje. Doza formoterola od 90 mikrograma primijenjena tijekom 3 sata kod bolesnika s akutnom bronhijalnom opstrukcijom nije dovela ni do kakvih sigurnosnih problema.

Ne očekuje se da će akutno predoziranje budezonidom, čak i vrlo visokim dozama, biti klinički problem. Kada se uzima kronično u vrlo visokim dozama, mogu se pojaviti sistemski glukokortikosteroidni učinci, poput hiperkortizma 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 mehanizme djelovanja i pokazuju aditivne učinke u smanjenju egzacerbacija astme. Specifična svojstva budezonida i formoterola omogućuju da se kombinacija tih dvaju lijekova upotrebljava ili kao terapija održavanja i terapija za akutna pogoršanja astme ili kao terapija održavanja za astmu.

Budezonid

Budezonid je glukokortikosteroid koji nakon inhalacije ostvaruje o dozi ovisno protuupalno djelovanje u dišnim putovima, što dovodi do ublažavanja simptoma i smanjuje broj egzacerbacija astme. 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 nakon inhalacije dovodi do brze i dugotrajne relaksacije glatkih mišića bronha kod bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Bronhodilatacijski učinak ovisi o dozi, a nastupa unutar 1 - 3 minute. Učinak traje najmanje 12 sati nakon jedne doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički učinci lijeka Symbicort 80 mikrograma/2,25 mikrograma dokumentirani su strategijom ekstenzije podataka (engl. *bridging*), pri kojoj su se podaci dobiveni *in vitro* koristili za dokazivanje sličnosti s inhalatorom odmjerenih doza aerosola (engl. *pressurized metered dose inhaler, pMDI*) veće jačine (160 mikrograma/4,5 mikrograma), a farmakokinetički podaci za uspoređivanje tog inhalatora aerosola s lijekom Symbicort u inhalatoru Turbuhaler, čime je dokazana isporuka slične količine aktivnog lijeka u sistemsku cirkulaciju (vidjeti dio 5.2).

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju faze III s paralelnim skupinama uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka Symbicort u inhalatoru aerosola (160 mikrograma/4,5 mikrograma, 2 potiska dvaput dnevno, isporučena doza) s onima lijeka Pulmicort u inhalatoru aerosola (budezonid 200 μ g, 2 potiska dvaput dnevno, odmjerena doza) i lijeka Symbicort Turbuhaler (budezonid/formoterol 160 mikrograma/4,5 mikrograma, 2 inhalacije dvaput dnevno, isporučena doza) kod adolescenata i odraslih osoba s astmom. Symbicort u inhalatoru aerosola pokazao je superiornost budezonidu u inhalatoru aerosola s obzirom na jutarnji vršni izdisajni protok (engl. *peak expiratory flow, PEF*) (srednja vrijednost razlike: 28,6 l/min; 95% CI: 20,9 do 36,4 l/min; $p < 0,001$). Rezultati su bili usporedivi uz obje formulacije lijeka Symbicort (u inhalatoru aerosola i inhalatoru Turbuhaler), uz procijenjenu razliku od -2,8 l/min (95% CI: -10,4 do 4,9 l/min).

Klinička djelotvornost kombinacije budezonida i formoterola kao terapije održavanja

Klinička ispitivanja kod odraslih pokazala su da je dodavanje formoterola budezonidu smanjilo simptome astme i poboljšalo plućnu funkciju te smanjilo egzacerbacije. U dvama 12-tjednim kliničkim ispitivanjima učinak kombinacije budezonida i formoterola (Turbuhaler) na funkciju pluća bio je jednak učinku kombinacije budezonida i formoterola kao zasebnih lijekova i veći od učinka samog budezonida. U svim liječenim skupinama koristili su se kratkodjelujući agonisti β_2 -adrenoreceptora prema potrebi. Nije bilo znakova smanjivanja antiastmatičnog učinka tijekom vremena.

U dva klinička ispitivanja provedena kod 1107 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom dokazana je superiorna djelotvornost lijeka Symbicort (80 mikrograma/4,5 mikrograma i 160 mikrograma/4,5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija) u odnosu na svaku od njegovih pojedinačnih sastavnica s obzirom na poboljšanje plućne funkcije (FEV_1 prije primjene doze i 12-satni FEV_1). Symbicort je značajno povećao broj dana bez simptoma, poboljšao kvalitetu života i snizio stopu unaprijed definiranih epizoda astme u odnosu na budezonid i formoterol.

Dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Symbicort (80 mikrograma/4,5 mikrograma i 160 mikrograma/4,5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija) u odnosu na budezonid (80 i 160 μ g po potisku) ocjenjivale su se u 26-tjednom ispitivanju sigurnosti i djelotvornosti koje je obuhvatilo 11 963 odrasle osobe i adolescenata s astmom. Omjer hazarda za usporedbu rizika od ozbiljnih događaja povezanih s astmom uz Symbicort i budezonid, ocijenjen objedinjenom mjerom ishoda koja je obuhvaćala smrtnu slučajevu, intubacije i hospitalizacije povezane s astmom, iznosio je 1,07 (95% CI: 0,70 do 1,70). Statistička neinferiornost dokazana je na temelju gornje granice 95% CI za omjer hazarda < 2 . Symbicort je bio statistički superioran budezonidu, što se ocjenjivalo na temelju vremena do prve teške egzacerbacije astme i na temelju mjerila kontrole simptoma.

Klinička djelotvornost kombinacije budezonida i formoterola kao terapije održavanja i terapije za akutna pogoršanja astme

Ukupno 12 076 bolesnika s astmom bilo je uključeno u 5 dvostruko slijepih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti, od kojih je njih 4447 bilo randomizirano za liječenje kombinacijom budezonida i formoterola (Turbuhaler) kao terapijom održavanja i terapijom za akutna pogoršanja astme u trajanju 6 ili 12 mjeseci. Bolesnici su morali imati simptome unatoč primjeni inhalacijskih glukokortikosteroida.

Primjena kombinacije budezonida i formoterola (Turbuhaler) kao terapije održavanja i terapije za akutna pogoršanja omogućila je statistički značajno i klinički važno smanjenje teških egzacerbacija za sve usporedbe u svih 5 ispitivanja. To je uključivalo usporedbu s kombinacijom budezonida i formoterola (Turbuhaler) u većoj dozi održavanja uz primjenu terbutalina za akutna pogoršanja (ispitivanje 735) i kombinacijom budezonida i formoterola (Turbuhaler) u istoj dozi održavanja uz primjenu formoterola ili terbutalina za akutna pogoršanja (ispitivanje 734) (Tablica 2). U ispitivanju 735, funkcija pluća, kontrola simptoma i uporaba lijeka za akutna pogoršanja bile su slične u svim liječenim grupama. U ispitivanju 734, simptomi i uporaba lijeka za akutna pogoršanja bili su smanjeni, a funkcija pluća poboljšana u odnosu na obje usporedne terapije. U svih 5 ispitivanja zajedno, bolesnici koji su primali kombinaciju budezonida i formoterola (Turbuhaler) kao terapiju održavanja i terapiju za akutna pogoršanja astme nisu koristili inhalacijske lijekove za akutno olakšanje simptoma tijekom prosječno 57% dana liječenja. Nije bilo znakova razvoja tolerancije tijekom vremena.

Tablica 2 Pregled teških egzacerbacija u kliničkim ispitivanjima

Ispitivanje br. Trajanje	Liječene skupine	n	Teške egzacerbacije ^a	
			Slučajevi	Slučajevi / bolesnik-godine
Ispitivanje 735 6 mjeseci	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + prema potrebi	1103	125	0,23^b
	Budezonid/formoterol 320/9 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg prema potrebi	1099	173	0,32
	Salmeterol/flutikazon 2 x 25/125 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg prema potrebi	1119	208	0,38
Ispitivanje 734 12 mjeseci	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + prema potrebi	1107	194	0,19^b
	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + formoterol 4,5 µg prema potrebi	1137	296	0,29
	Budezonid/formoterol 160/4,5 µg dvaput dnevno + terbutalin 0,4 mg prema potrebi	1138	377	0,37

^a Hospitalizacija/ liječenje u hitnoj službi ili liječenje oralnim steroidima

^b Smanjenje stope egzacerbacija statistički je značajno (P-vrijednost < 0,01) za obje usporedbe.

Usporediva djelotvornost i sigurnost u adolescenata i odraslih dokazana je u 6 dvostruko slijepih ispitivanja, koja su uključivala 5 prethodno navedenih ispitivanja i dodatno ispitivanje u kojem se koristila veća doza održavanja, koja je iznosila 160/4,5 mikrograma, dvije inhalacije dvaput dnevno. Navedene ocjene temelje se na ukupno 14 385 bolesnika s astmom, od kojih su 1847 bili adolescenti. Broj adolescentnih bolesnika koji su primijenili više od 8 inhalacija barem u jednome danu u sklopu primjene budezonida/formoterola kao terapije održavanja i terapije za akutna pogoršanja astme bio je ograničen i takva uporaba nije bila učestala.

U dva druga ispitivanja provedena kod bolesnika koji su zatražili medicinsku pomoć zbog akutnih simptoma astme, kombinacija budezonida i formoterola (Turbuhaler) omogućila je brzo i učinkovito ublažavanje bronhokonstrikcije slično salbutamolu i formoterolu.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ispitivanju jednokratne doze, zdravi ispitanici primijenili su 8 inhalacija lijeka Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) 160 mikrograma/4,5 mikrograma (ukupna doza od 1280/36 mikrograma). Budezonid i formoterol brzo su se apsorbirali i dosegli maksimalne koncentracije u plazmi 15 odnosno 6 minuta nakon inhalacije. Lijekom Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) isporučena je usporediva količina djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju kao i lijekom Symbicort Turbuhaler (ukupna doza od 1280/36 mikrograma). Vrijednost AUC-a za budezonid u lijeku Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) iznosila je 90% vrijednosti za usporedni lijek u inhalatoru Turbuhaler. Vrijednost AUC-a za formoterol u lijeku Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) iznosila je 116% vrijednosti za usporedni lijek u inhalatoru Turbuhaler.

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

Ukupna sistemska izloženost lijeku Symbicort (stlačeni inhalat, suspenzija) primijenjenom putem inhalacijske komore **AeroChamber Plus Flow Vu** bila je povećana u usporedbi s primjenom lijeka bez inhalacijske komore, uz srednji AUC koji je bio 68% veći za budezonid i 77% veći za formoterol. Međutim, najveće povećanje izloženosti lijeku kod uporabe inhalacijske komore zapaženo je kod ispitanika koji su imali nisku izloženost lijeku bez uporabe 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 javljaju 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 nikakvih naznaka metaboličkih interakcija ni reakcija istiskivanja između formoterola i budezonida.

Eliminacija

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

Budezonid se eliminira metabolizmom koji uglavnom katalizira enzim CYP3A4. Metaboliti budezonida eliminiraju se urinom neizmijenjeni ili u konjugiranom obliku. U urinu je pronađena zanemariva količina nepromijenjenog budezonida. Budezonid ima visok sistemski klirens (oko 1,2 l/min) i poluvrijeme eliminacije iz plazme nakon intravenske primjene od prosječno 4 sata.

Nije poznata farmakokinetika budezonida ili formoterola kod bolesnika sa zatajenjem bubrega. Izloženost budezonidu i formoterolu može biti povećana kod 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 pokazalo se 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 mužjaka štakora pri velikoj sistemskoj izloženosti te gubitke embrija pri implantaciji, kao i smanjeno rano postnatalno preživljenje i porođajnu težinu pri značajno većoj sistemskoj izloženosti od one koja se postizala tijekom kliničke uporabe. Međutim, ti se rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama ne čine relevantnima za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Apafluran (HFA 227)
Povidon
Makrogol

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 kad 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 ni paliti, čak ni kada se doima praznim.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnik pod tlakom koji se sastoji od aluminijskog spremnika obloženog iznutra, zatvorenog odmjernim ventilom i pričvršćenog 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. Nakon početne pripreme za uporabu, svaki inhalator isporučuje 60 ili 120 doza budezonida/formoterolfumarat dihidrata 80 mikrograma/2,25 mikrograma. Svaki se inhalator nalazi u zasebnom omotu od laminirane folije koji sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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-885448176

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.07.2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.02.2024.